

Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

**Estenosi aòrtica quirúrgica: factors de risc i
qualitat de vida**

Juan Manuel Gracia Baena

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de
Lleida

Programa de Doctorat en Salut

Director i tutor: Dr. Pere Godoy García

2020

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina

Universitat de Lleida

**ESTENOSI AÒRTICA QUIRÚRGICA:
FACTORS DE RISC I QUALITAT DE
VIDA**

Tesi doctoral per optar al títol de Doctor en Medicina

Juan Manuel Gracia Baena

Director i tutor de tesi:
Dr. Pere Godoy García

2020

A la Sara i als nostres fills, en Pere i l'Anna.

Suport institucional

El Servei de Cardiologia de l'Hospital Arnau de Vilanova a través del seu Cap, el Dr Fernando Worner Diz, va donar suport material i personal per a la realització de l'estudi epidemiològic i de qualitat de vida en què es basa aquesta tesi doctoral.

El Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina de la UdL a través del seu Cap, el Dr Joan Viñas Salas, va donar suport institucional per la realització d'aquest estudi.

La Direcció d'Atenció Primària de Lleida de l'Institut Català de la Salut va donar suport a aquest projecte facilitant la seva realització en l'àmbit de l'Atenció Primària de les terres de Lleida.

La Unitat de Suport a la Recerca en Atenció Primària de Lleida-Pirineus (Institut Català de la Salut), depenent de l'IDIAP Jordi Gol, va donar suport institucional i logístic i va facilitar la identificació de part dels controls a través de la Cap de Recerca, la Dra. Marta Ortega, i del Tècnic de Recerca, en Josep Ramon Marsal.

El Biobanc de l'IRB Lleida a través de la seva Coordinadora, la Dra María Ruíz Miró, va donar suport logístic emmagatzemant, processant i extraient l'Àcid desoxiribonucleic (ADN) i transportant les mostres del subestudi genètic per a la seva anàlisi posterior.

El CeGen-PRB3-ISCIll Nodo USC a través de la Responsable de plataforma Agena Bioscience, la Dra. María Torres, va rebre i genotipar les mostres d'ADN del subestudi genètic.

El Servei de Cirurgia Cardíaca de l'Hospital Vall d'Hebron a través del seu Cap i Coordinador Mèdic, el Dr. Albert Igual Barceló, va donar suport institucional al projecte.

Agraïments

Al Dr. Pere Godoy García, director i tutor de tesi, pel seu inestimable ajut, per la seva incansable paciència, per la seva empatia, pels seus ànims i per la seva gran professionalitat i vàlua personal. Sense els seus savis consells i la seva tutorització senzillament aquesta tesi no existiria.

Al Dr. Fernando Worner Diz, Cap del Servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, pel seu interès i pels recursos humans i materials que ha ficat al meu abast per a que l'estudi en què es basa aquesta tesi hagi estat realitzat amb èxit.

Al Sergi Godia López, antic Cap de l'Àrea de Gestió Clínica de la Direcció d'Atenció Primària de Lleida pel seu suport personal i logístic a l'inici aquest projecte.

Al Dr. Josep Ramon Marsal, antic Tècnic de Recerca de la Unitat de Suport a la Recerca en Atenció Primària de Lleida-Pirineus, per haber facilitat la identificació dels controls en l'àmbit de l'Atenció Primària de Lleida i pel seu inestimable ajut tècnic en l'anàlisi de les dades, especialment en la creació de models de regressió logística múltiple.

A la Marta Zielonka i l'Imma Calaf, metges residents del Servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida durant la realització d'aquest estudi, per la seva contribució en la identificació de casos i en facilitar l'autoadministració d'enquestes de qualitat de vida associada a la salut a part dels casos i controls, i per la seva col·laboració en la logística de la recollida de dades de l'estudi.

A les infermeres de la Unitat de Recerca i Assaigs Clínics del Servei de Cardiologia per la seva assistència en la recollida d'algunes de les variables clíniques en alguns pacients i per l'extracció de les mostres genètiques dels casos i controls participants en el subestudi genètic.

A la Sara Llorca Cardeñosa en reconeixement a la seva destacada tasca en l'administració d'enquestes telefòniques de qualitat de vida a molts dels controls de l'àmbit de l'Atenció Primària.

A la Dra Raquel Cruz Guerrero del Grup de Medicina Xenòmica -Universidade Santiago de Compostela- CIBERER CIMUS, pel seu interès personal i ajut desinteressat en l'anàlisi i la interpretació dels resultats del subestudi de polimorfismes genètics.

Als tots els cardiólegs del Servei de Cardiologia de l'Hospital Arnau de Vilanova i de l'Hospital Santa Maria de Lleida per la seva excel.lent tasca assistencial diària.

Als directius d'ABS, metges de Família i infermeres d'Atenció Primària que van participar en la identificació de part dels controls de l'estudi en l'àmbit de l'Atenció Primària de les Regions Sanitàries de Lleida i Alt Pirineu-Aran.

A l'antic Cap i Coordinador Mèdic del Servei de Cirurgia Cardíaca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, Dr. Alberto Igual Barceló, per haver confiat en mi, des de l'inici de la meva trajectòria professional com a metge especialista, la coordinació de la sessió mèdico-quirúrgica i la gestió dels pacients de Lleida amb cardiopatia quirúrgica.

A tots els membres del Servei de Cirurgia Cardíaca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron; en especial als meus antics companys i amics cirurgians cardíacs amb els que vaig compartir despatx i converses durant molt anys: en Miguel Ángel Castro Alba, en Merhdad Moradi Kobolandi i el Dr. José Carlos Sureda Barbosa.

Resum

Objectius:

Estudiar l'associació de factors de risc d'estenosi aòrtica (EA) greu i estimar l'impacte d'aquesta patologia en la qualitat de vida en pacients ≥ 65 anys de les comarques de Lleida en el període 11/02/2014 a 14/04/2018.

Mètodes:

Es va realitzar un estudi epidemiològic de casos i controls aparellat. Per cada cas incident d'EA greu es van seleccionar controls aparellats per edat, gènere i àmbit d'Atenció Primària. Es va realitzar una anàlisi descriptiva de la sèrie de casos i una anàlisi bivariada i multivariada de l'estudi de casos i controls. L'associació dels diferents factors es va estudiar amb l'odds ratio ajustada (ORa) i els seus intervals de confiança (IC) del 95% mitjançant models de regressió logística.

Resultats:

La supervivència acumulada dels pacients amb EA greu del grup de Tractament Mèdic estava significativament disminuïda. En l'anàlisi multivariant els factors de risc cardiovasculars associats amb l'EA greu van ser: el tabaquisme (ORa=2,60; IC95%:1,48–4,58), la hipertensió arterial (ORa=2,41; IC95%:1,23–4,72), la hipercolesterolèmia (ORa=2,67; IC95%:1,54–4,64) i els nivells baixos de colesterol HDL (ORa=2,20; IC95%:1,25–3,88). Les comorbiditats associades van ser la insuficiència renal crònica (ORa=3,78; IC95: 1,88–9,21), l'accident vascular cerebral (ORa=4,14; IC95%: 1,20–14,2) i l'estenosi carotídia (ORa=14,5; IC95%: 1,61 – 129). El qüestionari de qualitat

de vida EuroQol 5D-5L, va detectar una pitjor valoració de la realització d'activitats quotidianes ($ORa=2,10$; $IC95\%:1,50-3,01$) i de l'escala analògica visual (EVA >70 : $ORa=0,40$; $IC95\%:0,17-0,82$) en els pacients amb EA greu. De la mateixa manera, el qüestionari de salut SF-12 va revelar una pitjor valoració de les components sumàries física ($ORa=0,89$; $IC95\%:0,83-0,92$) i mental ($ORa=0,80$; $IC95\%:0,74-0,88$) i del dolor com a limitant d'activitats ($ORa=0,42$; $IC95\%:0,24-0,76$) i de les dimensions Funció Física ($ORa=0,94$; $IC95\%:0,90-0,98$), Rol Físic ($ORa=0,89$; $IC95\%:0,79-1,00$) i Funció Social ($ORa=0,95$; $IC95\%:0,91-0,98$) . No es va observar associació amb el polimorfisme rs10455872.

Conclusions:

Els pacients amb EA greu tractats mèdicament presenten pitjor supervivència. El tabaquisme, la hipertensió arterial, la hipercolesterolèmia i els nivells baixos de colesterol HDL s'associen amb l'EA greu. Les comorbilitats que s'associen són la insuficiència renal crònica, l'accident vascular cerebral i l'estenosi carotídia. Els instruments de qualitat de vida (EuroQol 5D-5L i SF-12) detecten pitjors puntuacions en l'EA greu i poden ser d'utilitat en assistència i recerca clínica. Per a estudiar la implicació del polimorfisme genètic rs10455872 del gen de la lipoproteïna A en l'EA greu s'han de fer estudis amb suficient potència estadística.

Resumen

Objetivos:

Estudiar la asociación de factores de riesgo de estenosis aórtica (EA) grave y estimar el impacto de esta patología en la calidad de vida en pacientes ≥ 65 años de las comarcas de Lleida en el periodo 11/02/2014 a 14/04/2018.

Métodos:

Se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles apareado. Por cada caso incidente de EA grave fueron seleccionados controles apareados por edad, género y ámbito de Atención Primaria. Se realizó un análisis descriptivo de la serie de casos y un análisis bivariado y multivariado del estudio de casos y controles. La asociación de los diferentes factores fue estudiada con *odds ratio* ajustada (*ORa*) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% mediante modelos de regresión logística.

Resultados:

La supervivencia acumulada de los pacientes con EA grave del grupo de Tratamiento Médico estaba significativamente disminuida. En el análisis multivariante los factores de riesgo cardiovasculares asociados a la EA grave fueron: el tabaquismo (*ORa*=2,60; IC95%:1,48–4,58), la hipertensión arterial (*ORa*=2,41; IC95%:1,23–4,72), la hipercolesterolemia (*ORa*=2,67; IC95%:1,54–4,64) y los niveles bajos de colesterol HDL (*ORa*=2,20; IC95%:1,25–3,88). Las comorbilidades asociadas fueron la insuficiencia renal crónica (*ORa*=3,78; IC95: 1,88–9,21), el accidente vascular cerebral (*ORa*=4,14; IC95%: 1,20–14,2) y la estenosis carotídea (*ORa*=14,5; IC95%: 1,61 – 129). El cuestionario de

calidad de vida EuroQol 5D-5L, detectó una peor valoración de la realización de actividades cotidianas ($ORa=2,10$; $IC95\%:1,50-3,01$) y de la escala analógica visual (EVA >70 : $ORa=0,40$; $IC95\%:0,17-0,82$) en los pacientes con EA grave. El cuestionario de salud SF-12 detectó una peor valoración de las componentes sumarias física ($ORa=0,89$; $IC95\%:0,83-0,92$) y mental ($ORa=0,80$; $IC95\%:0,74-0,88$) y del dolor como limitante de actividades ($ORa=0,42$; $IC95\%:0,24-0,76$) y de las dimensiones Función Física ($ORa=0,94$; $IC95\%:0,90-0,98$), Rol Físico ($ORa=0,89$; $IC95\%:0,79-1,00$) y Función Social ($ORa=0,95$; $IC95\%:0,91-0,98$). No se observó asociación con el polimorfismo rs10455872.

Conclusiones:

Los pacientes con EA grave tratados médicamente muestran peor supervivencia. El tabaquismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y los niveles bajos de colesterol HDL se asocian con la EA grave. Las comorbilidades que se asocian son la insuficiencia renal crónica, el accidente vascular cerebral y la estenosis carotídea. Los instrumentos de calidad de vida (EuroQol 5D-5L y SF-12) detectan peores puntuaciones en la EA grave y pueden ser de utilidad en la asistencia y la investigación clínicas. Para estudiar la implicación del polimorfismo genético rs10455872 del gen de la lipoproteína A en la EA grave se deben hacer estudios con suficiente potencia estadística.

Abstract

Objectives:

To study the association of risk factors with severe aortic stenosis (AS) and to estimate the impact of this pathology on quality of life in patients older than 65 years in the districts of Lleida, Spain from November 2, 2014 to April 14, 2018.

Methods:

An epidemiological study of cases and controls was performed. Each incident case of severe AS was matched with controls in terms of age, gender, and primary care setting. Descriptive analysis of the cases was performed. Bivariate and multivariate analysis of the study of cases and controls was conducted. The association of different factors were investigated by calculating adjusted odds ratios (ORa) and 95% confidence intervals (CIs) using logistic regression models.

Results:

Survival of patients with severe AS was significantly decreased in the medical treatment group. In multivariate analysis, the cardiovascular risk factors associated with severe AS were smoking (ORa = 2.60, 95% CI: 1.48–4.58), arterial hypertension (ORa = 2.41, 95% CI: 1.23–4.72), hypercholesterolemia (ORa = 2.67, 95% CI: 1.54–4.64), and a low high-density lipoprotein cholesterol level (ORa = 2.20, 95% CI: 1.25–3.88). Associated comorbidities were chronic renal failure (ORa = 3.78, 95% CI: 1.88–9.21), stroke (ORa = 4.14, 95% CI: 1.20–14.2), and carotid stenosis (OR = 14.5, 95% CI: 1.61–129). The EuroQol 5D-5L quality of life questionnaire revealed that performance of daily activities

(ORa = 2.10, 95% CI: 1.50–3.01) and visual analog scale scores (EVA > 70: ORa = 0.40, 95% CI: 0.17–0.82) were worse in patients with severe AS. Similarly, the SF-12 quality of life questionnaire detected worse scores of physical components (ORa = 0.89, 95% CI: 0.83–0.92), mental components (ORa = 0.80, 95% CI: 0.74–0.88), the extent to which pain limited activities (ORa = 0.42, 95% CI: 0.24–0.76), physical function dimensions (ORa = 0.94, 95% CI: 0.90–0.98), physical role (ORa = 0.89, 95% CI: 0.79–1.00), and social function (ORa = 0.95, 95% CI: 0.91–0.98). No association with polymorphism rs10455872 was found.

Conclusions:

Survival was worse for medical treated severe AS patients. Smoking, arterial hypertension, hypercholesterolemia, and a low level of high-density lipoprotein cholesterol were associated with severe AS. The comorbidities associated with severe AS were chronic renal failure, stroke, and carotid stenosis. Quality of life questionnaires (EuroQol 5D-5L and SF-12) revealed worse scores in severe AS patients and may be useful in clinical care and research. Studies with greater statistical power are required to study the association between the genetic polymorphism rs10455872, which is present in the lipoprotein A gene, and severe AS.

Índex

Introducció.....	22
1. Generalitats	22
2. Etiopatogènia de l'estenosi aòrtica	23
3. Epidemiologia de l'estenosi aòrtica	25
3.1. Prevalença, incidència i progressió de l'estenosi aòrtica	25
3.1.1. Prevalença	25
3.1.2. Incidència	27
3.1.1. Progressió.....	28
3.2. Factors de risc clínics de l'estenosi aòrtica.....	29
3.3. Factors genètics de l'estenosi aòrtica	31
4. Història natural, diagnòstic i tractament de l'estenosi aòrtica	35
4.1. Història natural	35
4.2. Diagnòstic	35
4.3. Tractament	37
5. Maneig clínic, decisió terapèutica i resultats del tractament de l'estenosi aòrtica	42

5.1. Maneig clínic de l'estenosi aòrtica	42
5.2. Decisió terapèutica en l'estenosi aòrtica	42
5.3. Resultats del tractament.....	45
6. Qualitat de vida associada a la salut en l'estenosi aòrtica.....	49
Justificació	55
Hipòtesis de treball.....	57
1. Hipòtesi general.....	57
2. Hipòtesis específiques.....	58
Objectius.....	59
1. Objectiu general.....	59
2. Objectius específics	60
Metodologia	61
1. Disseny de l'estudi	61
1.1. Disseny del subestudi de polimorfismes genètics .	61
2. Definició de cas i font de casos	62
2.1. Definició de cas	62
2.2. Font de casos.....	63

2.3. Definició de cas i font de casos del subestudi genètic.....	64
3. Definició de control i font de controls	65
3.1. Definició de control	65
3.2. Font de controls	65
3.3. Definició de controls i font de controls del subestudi genètic	66
4. Criteris d'inclusió i exclusió de casos	67
4.1. Criteris d'inclusió de casos.....	67
4.2. Criteris d'exclusió de casos.....	67
4.3. Criteris d'inclusió i exclusió de casos del subestudi de polimorfismes genètics	67
5. Criteris d'inclusió i exclusió de controls	68
5.1. Criteris d'inclusió de controls.....	68
5.2. Criteris d'exclusió de controls.....	68
5.3. Criteris d'inclusió i exclusió de controls del subestudi de polimorfismes genètics	68
6. Recollida de la informació.....	69
6.1. Recollida, emmagatzemament i enviament de les mostres de sang per al subestudi genètic	69

6.2. Obtenció de la informació genètica de les mostres del subestudi genètic: generalitats i aspectes tècnics ...	70
7. Variables de l'estudi	72
7.1. Variables comunes a casos i controls	72
7.1.1. Variables comunes a casos i controls del subestudi de polimorfismes genètics.....	77
7.2. Variables exclusives dels casos.....	79
8. Aspectes ètics i consentiment informat	83
8.1. Aspectes ètics del subestudi genètic	84
9. Mida de la mostra	85
10. Anàlisi de les dades	87
10.1. Anàlisi descriptiva de la sèrie de casos d'estenosi aòrtica.....	87
10.2. Anàlisi bivariada de l'estudi de casos i controls...	88
10.3. Models de regressió logística de factors de risc cardiovasculars, comorbiditats i qualitat de vida associats a l'estenosi aòrtica.....	88
10.4. Models de regressió logística dels polimorfismes genètics associats a l'estenosi aòrtica.....	89

Resultats	91
1. Descripció de la sèrie de pacients amb estenosi aòrtica greu	91
2. Anàlisi bivariada de l'estudi de casos i controls	104
3. Models de regressió logística de factors de risc cardiovascular, comorbiditats i del nivell de qualitat de vida associats a l'estenosi aòrtica.....	114
4. Anàlisi i models de regressió logística dels polimorfismes genètics associats a l'estenosi aòrtica.....	123
Discussió	127
1. Discussió de l'anàlisi descriptiva de la sèrie de casos d'estenosi aòrtica.	127
2. Discussió de l'anàlisi bivariada de l'estudi de casos i controls.....	135
3. Discussió dels models de regressió logística de factors de risc cardiovascular, comorbiditats i del nivell de qualitat de vida associats a l'estenosi aòrtica.....	159
4. Discussió de l'anàlisi i models de regressió logística dels polimorfismes genètics associats a l'estenosi aòrtic.....	171

5. Limitacions de l'estudi i línia de recerca futura.....	175
Conclusions.....	177
Bibliografia	180
Taules i figures.....	209
Annex	266

Introducció

1. Generalitats

La prevalença de malalties cardíaques valvulars s'estima que és d'aproximadament un 2,5 %, als països industrialitzats. L'estenosi aòrtica (EA) i la insuficiència mitral són les patologies responsables en 3 de cada 4 dels casos. A més, com la seva etiopatogènia es correspon fonamentalment a processos degeneratius, la prevalença d'aquestes malalties valvulars augmenta a partir dels 65 anys.⁽¹⁾

L'EA és la primera causa de patologia cardíaca valvular tractada i de cirurgia de substitució valvular aòrtica i amb la insuficiència mitral constitueix la tercera causa de malaltia cardiovascular als països occidentals, després de la hipertensió arterial i la malaltia coronària. Degut a les previsions d'envelliment poblacional a la Unió Europea s'estima que en els propers decennis l'EA pot arribar a representar en el nostre medi un problema de salut pública de primer ordre amb implicació d'augment important de la despesa econòmica en recursos sanitaris.⁽²⁻⁷⁾

2. Etiopatogènia de l'estenosi aòrtica

L'EA és la major part de les vegades la conseqüència d'un procés de remodelat degeneratiu, que involucra fenòmens inflamatoris i de calcificació amb característiques comunes amb el remodelatge vascular de l'aterosclerosi, sobre vàlvules aòrtiques tricúspides normals o sobre vàlvules amb anomalies congènites, sobretot vàlvules aòrtiques bicúspides.^(3,8,9)

L'EA calcificada es considera que forma part de l'espectre de presentació de la malaltia valvular aòrtica calcificada (MVAC) que va des del lleuger engruïment per alteracions de la biologia cel·lular dels vels de la vàlvula aòrtica o esclerosi valvular, fins la calcificació terminal d'aquests vels que resulta en una obstrucció al flux de sortida del ventricle esquerre (VE) o EA. I sembla ser més un procés patològic regulat que un procés únicament senil o degeneratiu.⁽⁸⁾

Quant a la biopatologia, val a dir que l'EA calcificada presenta osteoblastogènesi miofibroblàstica de fenotipus calcificant, i que el procés de calcificació s'inicia en la profunditat del teixit valvular en forma d'esclerosi aòrtica i que a mida que la malaltia avança els nòduls calcificats s'estenen a través de la superfície de sortida del flux dels vels donant lloc a l'EA pròpiament dita; de manera que la calcificació valvular es considera la principal responsable de la progressió hemodinàmica de l'EA.⁽¹⁰⁾

Com a esdeveniments etiopatogènics inicials, en presència de factors de risc cardiovasculars com passa a l'aterosclerosi, apareixen anormalitats en l'estrès oxidatiu. A més, els lípids semblen jugar un paper inicial important en la senyalització cel·lular de la calcificació valvular i vascular. Tanmateix, s'han postulat altres desencadenants de la diferenciació patològica o disfunció de les

cèl·lules valvulars com són les forces biomecàniques anormals, les citocines inflamàtores, els factors de creixement, i l'ambient cel·lular propi d'altres situacions patològiques. D'altra banda, s'han observat canvis cel·lulars associats a la calcificació de la vàlvula aòrtica com són: l'expressió de la proliferació cel·lular, l'aterosclerosi i la formació d'os.^(5,10-27)

3. Epidemiologia de l'estenosi aòrtica

3.1. Prevalença, incidència i progressió de l'estenosi aòrtica

3.1.1. Prevalença

La determinació de la prevalença de l'EA requereix de la realització d'ecocardiografies a un grup representatiu de la població. Això es degut a que el diagnòstic d'EA, de manera similar a les altres malalties valvulars cardíaques, no es pot inferir únicament de la informació clínica disponible, i a que els registres quirúrgics nacionals, malgrat el gran nombre de malalts que inclouen, exclouen els pacients amb diagnòstic d'EA no greu i també els malalts amb malaltia greu no candidats a tractament quirúrgic.⁽²⁾

Les dades sobre prevalença, incidència, i progressió de l'EA a la població general o a la de gent gran (>65 o més anys) provenen sobretot d'estudis poblacionals americans com el Cardiovascular Health Study i l'Olmsted county cohort, d'un estudi observacional transversal ecocardiogràfic Suïss, d'un subgrup de l'estudi poblacional noruec de cohorts Tromsø Study o del finlandès Helsinki Ageing Study; encara que també hi ha dos estudis poblacionals en l'àrea mediterrània realitzats un a la ciutat de Barcelona i l'altre a una comunitat italiana de la província de Bolonya.^(1,2,28-34)

La prevalença de MVAC, que és major que la d'EA, s'estima entre el 26 i el 45,4% en pacients ≥ 65 anys, i entre el 48% i el 73,5% en ≥ 85 anys. A més la troballa d'esclerosi aòrtica no és benigna i s'associa amb

esdeveniments cardiovasculars adversos amb un risc augmentat en un 50% durant els 5 anys següents. I d'acord a una meta-anàlisi la taxa de progressió a EA en individus amb esclerosi aòrtica es d'un 1,8-1,9% per any.^(2,31,34-36)

D'altra banda la prevalença de l'EA als EEUU s'estima en un 0,4% en adults, a partir de les ecocardiografies realitzades a 11.911 pacients dels 3 grans estudis epidemiològics nacionals: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, i el Cardiovascular Health Study (CHS). Aquesta prevalença s'incrementa de forma exponencial amb l'edat. de forma que és $\leq 0,2\%$ en <65 anys, de l' $1,3\%$ entre els 65 i els 74 anys, i del $2,8\%$ a partir dels 75 anys.⁽²⁹⁾

A més, a Europa l'estudi de cohorts noruec Tromsø Study mostra unes taxes majors de prevalença de l'EA als ancians ($0,2\%$ entre els 50 i els 59 anys, $1,3\%$ entre els 60 i 69 anys, $3,9\%$ entre els 70 i els 79 anys, i $9,8\%$ entre els 80 i 89 anys) que poden ser parcialment explicades per diferències en la gravetat de l'EA inclosa a l'estudi. Tanmateix, el que consistentment mostren tots els grans estudis poblacionals és un augment de la prevalença de l'EA a partir dels 65 anys i una alta prevalença a partir dels 75 anys.⁽³¹⁾

Una meta-anàlisi dels estudis epidemiològics de l'EA més rellevants mostra que la prevalença d'EA en pacients considerats d'edat avançada (>75 anys) és molt alta i oscil·la entre el $2,8$ i el $22,8\%$; amb una prevalença combinada del $12,4\%$ (IC95%: $6,6$ - $18,2\%$) segons un model

d'efectes aleatoris. La taxa de prevalença de la EA greu es modera i està entre l'1,2 i el 6,1% (IC95%: 1,5-5,7%); i la prevalença combinada arriba al 3,4%.⁽³⁷⁾

A prop del nostre entorn, en l'únic estudi poblacional sobre prevalença d'esclerosis aòrtica i EA en majors de 65 anys realitzat a Barcelona, les taxes de prevalença son del 45,4% i del 3%, respectivament. La prevalença d'algun grau d'esclerosis aòrtica i d'EA augmenta amb la edat de forma que arriba a partir dels 85 anys al 73,5% i el 7,4%, respectivament. Essent aquestes dades de prevalença similars o inclús quelcom més elevades que les dels estudis poblacionals d'altres regions i països desenvolupats.^(1,28,31,32,34,38)

La prevalença de l'EA s'espera que augmenti durant les pròximes dècades degut al envelliment de la població i a la manca d'estratègies vàlides per prevenir l'EA o alentir la seva progressió. Les estimacions basades en la prevalença actual de l'EA i les prediccions demogràfiques pronostiquen que el nombre de pacients amb EA majors de 70 o 75 anys es duplicaran o triplicaran en els propers 50 anys.^(1,3,37,39)

3.1.2. Incidència

En relació amb l'incidència anual d'EA val a dir que aquesta s'estima en un 4,9‰ en un estudi d'incidència realitzat a partir de la avaluació clínica i ecocardiogràfica, seriada entre l'any 1974 i el 2008, dels participants a l'estudi poblacional noruec Tromsø Study. També, hi ha un estudi epidemiològic suec de base hospitalària que mostra una incidència d'EAO del 37,8 per 100.000 persones-any en homes i de 24,2 per

100.000 persones-any en dones. Però és un estudi poblacional de tots els registres nacionals de suècia realitzat entre 1989 i 2009 el que mostra que malgrat que en aquest període el número total de casos d'EA ha augmentat un 27% i la taxa d'incidència crua s'ha mantingut estable, la taxa d'incidència ajustada per l'edat per cada 100.000 habitants ha disminuït des de 15 a 11,4 en homes i des de 9,8 a 7,1 en dones. A més l'edat mitjana en el moment del diagnòstic s'ha incrementat en 4 anys i les taxes de mortalitat de l'EA a 1 i 3 anys han disminuït tant en homes com en dones. Tot això indica una millora clara en les darreres dècades en relació al pronòstic de l'EA després del diagnòstic.^(31,38,40)

3.1.1. Progressió

D'un 5 a un 33% dels pacients amb esclerosi valvular progressen fins a EA, i aquest progrés de la malaltia s'associa fonamentalment amb l'edat avançada, el gènere masculí, i els alts nivells de colesterol-LDL. La progressió de l'EA és més ràpida en pacients amb EA més avançades, de forma que un 74% i un 35% dels pacients amb EA moderada i lleugera, respectivament, progressen fins l'EA greu. A més, la progressió mitjana del gradient transvalvular aòrtic promig per any en l'EA, amb una variabilitat individual molt important, és de 2,6 a 10 mm Hg en els diferents estudis i està directament relacionada amb la gravetat de l'EA i presenta relació inversa amb l'edat.^(2,29-35,41)

3.2. Factors de risc clínics de l'estenosi aòrtica

Entre els primers estudis realitzats per esbrinar l'associació de factors clínics amb la malaltia valvular aòrtica destaca el d'Aronow et al. que van estudiar una població de gent d'edat avançada i van trobar una associació entre la malaltia valvular aòrtica i la hipertensió arterial (HTA), la Diabetis Mellitus (DM), la hipercolesterolèmia i els nivells baixos de Colesterol HDL.⁽⁴²⁾

De forma similar als factors de risc cardiovascular (FRCV) definits per l'estudi Framingham de l'aterosclerosi, els factors clínics associats a la presència de MVAC en l'estudi poblacional americà CHS, inclouen l'edat avançada, el gènere masculí, els nivells de Colesterol LDL i lipoproteïna(a) (LPA), l'alçada, la HTA, la síndrome metabòlica, i el tabaquisme; amb una magnitud d'associació d'aquests factors de risc, en general, similar a la existent amb la malaltia coronària en la gent gran.⁽³⁴⁾

D'altra banda en el subestudi del Helsinki Ageing Study només l'edat i la HTA, entre els FRCV clàssics, mostren associació amb la calcificació valvular aòrtica. Tanmateix, altres estudis o mostren l'associació d'alguns dels FRCV o bé l'absència d'aquesta associació; de forma que els factors de risc significatius varien entre els diferents estudis.^(33,34,42-53)

Però l'associació inversa trobada al CHS entre la malaltia valvular aòrtica i l'alçada no és aparentment fàcilment explicable. Lidroos et al. van trobar una relació inversa entre la calcificació de la vàlvula aòrtica i l'índex de massa corporal (IMC) postulant que la relació estava mitjançada per la presència d'osteoporosi. Donat que la pèrdua d'alçada certament es dona a

la osteoporosi tenim d'aquesta forma una possible explicació d'aquesta l'associació inversa amb l'alçada. De totes formes, en una sub-anàlisi del CHS només s'ha trobat una associació significativa entre l'osteoporosi del maluc i la calcificació valvular aòrtica en homes. Per això és necessària més recerca en l'àmbit de les diferències específiques associades al gènere en l'associació de la baixa densitat de mineralització òssia i la calcificació valvular aòrtica.^(54,55)

En l'estudi poblacional més proper al nostre entorn, realitzat a Barcelona, es va observar que la gravetat d'esclerosi de la vàlvula aòrtica s'associava de forma directa amb l'edat i el perímetre abdominal. D'altra banda, es va mostrar en aquest estudi l'associació inversa entre l'alçada, i entre els nivells de Colesterol-HDL, i la gravetat de l'esclerosi aòrtica. A més, com més severa era l'esclerosi aòrtica major taxa s'observava de tabaquisme, HTA, hipercolesterolemia, hipertrigliceridèmia, DM, insuficiència renal i índex turmell-braç (ITB) <0,9. En relació a aquests factors de risc- com a variables ajustades pel gènere- l'edat, el tabaquisme, la HTA, el perímetre abdominal i l'ITB <0,9 s'associaven als graus lleuger-moderat d'esclerosi aòrtica. A més, amb excepció del perímetre abdominal, es va observar un gradient entre la magnitud d'aquestes associacions i la severitat de l'esclerosi valvular aòrtica. La DM i la insuficiència renal només s'associaven al grau moderat-greu d'esclerosi aòrtica.⁽³³⁾

Però, els factors de risc cardiovasculars observats en els diferents estudis no són suficients per explicar el desenvolupament de la malaltia valvular aòrtica ja que els pacients amb EA greu no presenten en la major part dels

estudis malaltia coronària significativa més enllà del 50% dels casos; motiu que fa pensar en l'existència d'altres factors contribuents.^(34,56,57)

D'altra banda, en els pacients amb EA els factors clínics associats amb una més ràpida progressió de la malaltia inclouen una major edat, el grau de gravetat de l'estenosi i el grau de calcificació valvular aòrtica en el moment del diagnòstic, factors cardiovasculars clàssics com el tabaquisme, la HTA i l'obesitat, i altres factors com l'hiperparatiroidisme secundari, la síndrome metabòlica i nivells alts de LPA. De manera que la presència de nivells elevats en plasma de LPA per sobre de 50 mgr/dL s'associa a una progressió de l'EA dues vegades més ràpida.^(7,58-61)

A més, la HTA sistòlica és altament prevalent als pacients amb EA amb una taxa d'afectació del 30-70%; suggerint alguns estudis que la HTA accelera la progressió de la EA per augment de l'estrès mecànic sobre les valves de la vàlvula aòrtica i l'activació del sistema renina-angiotensina. Al seu torn, la HTA augmenta encara més la post-càrrega del VE dels pacients amb EA i contribueix a augmentar el risc de desenvolupament de símptomes i d'aparició de fenòmens cardíacs adversos.^(7,62,63)

3.3. Factors genètics de l'estenosi aòrtica

Encara que fins recentment no ha estat tema central d'investigació, l'EA també inclou un component genètic, el qual sembla tenir un paper rellevant en la etiopatogènia de la malaltia. La distribució geogràfica no homogènia de l'EA amb agrupament regional de casos i agregació familiar suggereixen aquesta relació etiopatogènica.^(64,65)

Les anormalitats congènites de la vàlvula aòrtica (v.g. vàlvula aòrtica bicúspide) i l'edat avançada són els factors de risc més potents per desenvolupar EA; de forma que el risc de substitució valvular aòrtica durant la vida és d'aproximadament el 50% en els individus amb vàlvula aòrtica bicúspide. Malgrat que la prevalença de vàlvula aòrtica congènita bicúspide és habitualment <1% en la població general, aproximadament el 50% de les vàlvules substituïdes quirúrgicament en adults degut a EA greu són bicúspides; a més de tenir un risc alt de presentar EA, aquesta es manifesta a edats més precoces que en les tricúspides.^(2,3,66–68)

A més, el pacients amb vàlvula aòrtica bicúspide tenen un risc augmentat de aortopatia degut a possibles factors genètics, hemodinàmics i mecànics associats. Però, malgrat la evidència d'un patró hereditari robust amb penetrància incompleta en alguns casos de vàlvula aòrtica bicúspide, no s'ha pogut esbrinar encara l'arquitectura genètica de la EA calcificada.^(7,69–72)

En els darrers anys, un Genome Wide Association Study (GWAS) i altres estudis d'associació de gens candidats recents han mostrat l'associació de determinats polimorfismes genètics amb el desenvolupament del procés degeneratiu de l'EAo. Això ha permès trobar canvis d'un únic nucleòtid o *single nucleotide polymorphism* (SNP) implicats en la patogènesi de l'EA en gens relacionats amb el procés de calcificació, com és el cas de NOTCH1, que sembla estar implicat en el procés de diferenciació cel·lular i l'osteoblastogènesi miofibroblàstica (un mecanisme clau en el desenvolupament de la malaltia). Variants de NOTCH1 han estat associades a vàlvula aòrtica bicúspide i algunes

mutacions de NOTCH1 poden arribar a explicar aproximadament el 4% dels casos esporàdics d'EA en el contexte de la presència d'una vàlvula aòrtica bicúspide. De manera que es possible que les variants genètiques que predisposen als individus a desenvolupar una vàlvula aòrtica bicúspide puguin també promoure la mineralització d'aquesta en etapes posteriors de la vida, exacerbant així el risc de presentar una EA calcificada.^(7,70,71,73-78)

D'altra banda, s'ha observat l'associació de polimorfismes en gens del metabolisme lipídic en sang, com els que codifiquen per a determinades lipoproteïnes (A, B i E), algunes de les quals podrien constituir un dels factors de risc més rellevants en la EA.^(71,79,80)

A més, s'ha trobat associació de SNP en gens relacionats amb el procés inflamatori, com els codificats per les interleucines 10, 1F9 i 6. També semblen tenir relació amb el procés degeneratiu de la vàlvula aòrtica determinats polimorfismes en el gen receptor de la vitamina D o en el gen de la parathormona (PTH), entre d'altres.⁽⁸¹⁻⁸³⁾

De totes formes aquestes citades variants de gens associades amb EA calcificada s'han obtingut d'estudis amb mostres petites i que requereixen de replicació en estudis més extensos.^(7,70)

En un únic GWAS es va identificar el SNP rs10455872 en el gen LPA com l'únic SNP de tot el genoma amb associació significativa amb la calcificació valvular aòrtica i l'EA. En una subanàlisi amb disseny Mendelià d'aleatorització es va corroborar la relació causal d'aquest SNP amb el risc d'EA usant com a variable independent els nivells de LPA predits a partir del seu genotipus. Estudis posteriors han validat aquesta troballa i també

han mostrat una associació entre els nivells de LPA en plasma i la prevalença de EA en la població general, de forma que la presència d'aquest polimorfisme està associada amb un augment de 1,5 a 2 vegades del risc d'EA.^(71,80,84)

Finalment, podem destacar un estudi genètic realitzat també amb disseny Mendelià d'aleatorització que va mostrar una forta associació entre la predisposició genètica a tenir nivells elevats de Colesterol-LDL i la presència de calcificació valvular aòrtica i la incidència de casos d'EA.⁽⁸⁵⁾

4. Història natural, diagnòstic i tractament de l'estenosi aòrtica

4.1. Història natural

Els símptomes clàssics d'EA greu són l'angina, la síncope i la dispnea per insuficiència cardíaca i estan associats a alta mortalitat si l'EA no és tractada quirúrgicament (50% mortalitat als 5, 3 i 2 anys, respectivament). Recentment s'ha evidenciat una mortalitat del 60% als 5 anys d'un primer ingrés hospitalari per EA. A més en pacients octogenaris la mortalitat a l'any en absència d'intervenció oscil·la entre el 40 i el 50%; encara que influenciada per les freqüents comorbiditats. En l'actualitat s'estima que els pacients amb EAo greu potencialment quirúrgica que no són intervinguts tenen una supervivència a 5 anys entre el 15 i el 50%.^(1,37,86-89)

Els factors predictius fonamentals d'un resultat clínic desfavorable espontani en l'EA- és a dir, sense tractament quirúrgic o intervencionista- són l'inici dels símptomes i la disfunció ventricular. D'altra banda, els pacients amb EA asimptomàtica tenen un bon pronòstic amb una taxa de mortalitat anual inferior a l'1%. Però en els pacients que presenten una EA moderada o greu és la velocitat màxima del jet aòrtic en l'ecocardiografia el predictor principal de la supervivència sense events.^(90,91)

4.2. Diagnòstic

Donada la lenta progressió de l'EA, la primera manifestació clínic pot ser l'auscultació d'un buf sistòlic a l'exploració física, abans inclús de l'aparició de símptomes. De totes formes l'Ecocardiografia és el millor mètode diagnòstic i d'avaluació del grau de severitat de la malaltia. A més,

l'ecocardiografia proporciona una molt acurada informació sobre l'anatomia de les vàlvules cardíques i paràmetres de flux sanguini. (9,89,92-94)

Majoritàriament els pacients són referits per la realització d'una ecocardiografia degut a la auscultació d'un buf cardíac sistòlic i/o per l'inici de símptomes com l'angina, la síncope, la dispnea i inclús el mareig. En alguns casos el diagnòstic d'EA és una troballa casual en un estudi ecocardiogràfic sol·licitat per un altre motiu.

La ecocardiografia és la principal eina diagnòstica de l'EA. A més de ser útil per confirmar el diagnòstic també aporta informació sobre el grau de gravetat de l'EA i de calcificació valvular aòrtica i sobre el gruix de la paret i la funció del VE; també detecta la eventual presència de patologia de la aorta i d'altres vàlvules cardíques i pot donar informació pronòstica rellevant. (94,95)

La major part dels pacients amb EA són diagnosticats i seguits amb ecocardiografies seriades fins que s'indica la cirurgia de substitució valvular aòrtica (SVA), molt abans de la aparició dels símptomes; però hi ha d'un 5 a un 10% dels casos d'EA que no són diagnosticats fins la fase final de la malaltia en què apareixen els símptomes de insuficiència cardíaca. (7)

La determinació de la presència d'EA i el seu estadiatge es fa amb l'ecocardiografia en base fonamentalment a la anatomia i morfologia de la vàlvula aòrtica, i la severitat hemodinàmica de l'EA. De forma que podem diagnosticar a un pacient d'una EA lleu, moderada o greu, presenti o no símptomes cardiològics de la malaltia. (7,89,95,96)

Malgrat l'Ecocardiografia és el mètode diagnòstic fonamental existeixen altres eines diagnòstiques com la Prova d'Esforç per desemmascarar símptomes o estratificar el risc dels pacients amb EA greu asimptomàtica, l'Ecocardiografia d'esforç per obtenir informació pronòstica en l'EA asimptomàtica, la Ecocardiografia d'estrès farmacològic amb dobutamina o la tomografia computeritzada multidetector d'alta definició (quantifica la càrrega de calci en la vàlvula aòrtica) per diagnosticar els pacients amb EA greu de baix-flux i baix gradient (amb funció del VE normal o disminuïda), i l'estudi hemodinàmic amb cateterització del VE amb o sense estrès hemodinàmic amb dobutamina que es reserva només pel diagnòstic en cas de resultats no concloents o discordants de les proves no invasives realitzades prèviament que poden canviar la decisió terapèutica.^(95,97-100)

La ressonància magnètica cardíaca pot ser una eina diagnòstica útil per detectar i quantificar fibrosi miocàrdica i per tal d'aportar informació pronòstica, independentment de que el pacient amb EA tingui o no malaltia coronària associada. D'altra banda els pèptids natriurètics poden predir la supervivència lliure de símptomes i els resultats clínics del pacients amb EA de flux normal o de baix-flux, i s'especula que poden arribar a ajudar a la determinació del moment òptim d'una eventual intervenció sobre l'EA dels pacients asimptomàtics.⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾

4.3. Tractament

No hi ha cap tractament farmacològic que hagi demostrat que modifiqui favorablement la història natural de l'EA. Malgrat l'associació observada entre els nivells alts de colesterol-LDL i la MVCA, cap del tres assaigs clínics realitzats ha trobat un potencial benefici de la disminució dels nivells

de Colesterol-LDL amb un tractament amb estatines en relació a la progressió de l'EA.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾

D'altra banda, tampoc s'ha trobat que els fàrmacs antihipertensius o fàrmacs que actuen sobre el metabolisme fòsfat-calci aportin un benefici significatiu en l'evolució de l'EA asimptomàtica.⁽¹⁰⁷⁾

L'únic tractament efectiu conegut i amb beneficis documentats és la SVA o la implantació d'una vàlvula aòrtica transcateter (TAVI).^(89,96)

Tanmateix, és plausible que la millora en el control dels factors de risc associats a la MVCA i l'EA en amplis segments de la població, per exemple a través del cessament de l'hàbit tabàquic, d'altres intervencions relacionades amb els hàbits de vida saludable i dels tractaments de prevenció, pugui disminuir la incidència i la taxa de progressió de l'EA. De forma que la modificació dels factors de risc podria arribar a modificar la història natural de la malaltia, i juntament amb l'apropiat maneig clínic i de les decisions terapèutiques portar a la reducció de la morbi-mortalitat relacionada. De fet en l'estudi poblacional dels registres nacionals de Suècia de 1989 a 2009 s'observa una disminució en la taxa d'incidència ajustada per l'edat d'EA i una millora en el pronòstic d'aquesta malaltia, tant en homes com en dones.^(40,108)

El tractament estàndard de l'EA greu simptomàtica és la SVA. La cirurgia valvular aòrtica es va iniciar als anys 60 però els grans avenços en les tècniques quirúrgiques, en el disseny de les vàlvules protètiques mecàniques i biològiques i en el maneig anestèsic i post-operatori han contribuït a que, malgrat l'increment de l'edat i les comorbiditats dels

pacients, la mortalitat associada a la SVA hagi disminuït considerablement durant les darreres dècades. Aquesta és la raó fonamental per la que qualsevol alternativa terapèutica s'ha de comparar formalment amb la SVA.^(109–112)

En relació al tipus genèric de substituïts valvulars utilitzats val a dir que les vàlvules mecàniques sempre s'havien considerat superiors, quant a durabilitat i hemodinàmica, a les biològiques i s'implantaven en una major proporció que les biopròtesis. Però, des de fa varies dècades hi ha una tendència a la implantació de cada vegada més biopròtesis; sobretot en pacients majors de 65 anys.^(7,110)

Pel que respecta al tipus de pròtesi valvular aòrtica que s'ha d'implantar - mecànica o biològica- es suggereix a les guies clíniques més recents que es triï tenint en compte el desig informat del pacient, però també una sèrie de recomanacions i consideracions mèdiques.⁽⁹⁴⁾

La implantació d'una biopròtesi es recomana en pacients majors de 65 anys, en pacients en què la seva esperança de vida sigui presumiblement menor que la durabilitat de la vàlvula, en pacients en què la anticoagulació oral està contraindicada, en dones fèrtils amb desig gestacional i en pacients en els que hi ha un baix risc de reintervenció o aquesta es considera de baix risc.⁽⁹⁴⁾

D'altra banda, l'elecció d'un substituït protèsic mecànic s'aconsella en pacients menors de 60 anys, en pacients amb una esperança de vida superior a 10 anys, en pacients sense contraindicació per rebre anticoagulació oral o bé que ja estàn en tractament anticoagulant per algun

altre motiu i en els pacients amb alt risc de deteriorament estructural d'una biopròtesi.⁽⁹⁴⁾

La implantació d'una biopròtesi aòrtica a través d'un catèter (TAVI) és un procediment poc invasiu, alternatiu al tractament quirúrgic convencional de SVA. La primera TAVI la va implantar Cribier a l'any 2002 i des d'aleshores la tecnologia i la innovació en aquest camp estan en expansió continua.^(7,113)

La TAVI ha permès el tractament dels pacients d'EA greu amb un risc prohibitiu o contraindicació de SVA convencional; degut a factors tècnics com l'aorta en porcellana, a factors clínics com la cirrosi hepàtica i a comorbiditats múltiples i/o a la fragilitat. A més s'ha demostrat la superioritat de la TAVI al tractament mèdic en pacients no candidats a cirurgia de SVA en relació a la reducció significativa de la mortalitat i també amb una millora de la simptomatologia i la capacitat funcional. Inclús hi ha estudis que indiquen que la TAVI pot ser una alternativa vàlida a la SVA en pacients d'alt risc i risc intermedi, sobre tot si tenen una edat avançada.^(7,114,115)

Malgrat la TAVI està resultant un èxit i s'estan expandint les seves indicacions, amb assajos clínics en marxa en pacients amb EA greu simptomàtica amb risc quirúrgic intermedi i inclús baix per a SVA convencional, s'ha de tenir en compte les complicacions associades a aquesta tècnica que encara suposen un desafiament als resultats d'aquesta tècnica alternativa. Les fuites paravalvulars són relativament freqüents i s'associen a un increment de la mortalitat, sobretot si són moderades o greus. A banda d'això, poden aparèixer durant la TAVI altres potencials complicacions greus com són les lesions vasculars majors, el bloqueig

cardíac iatrogènic que precisa d'implantació de marcapàs, l'accident vascular cerebral, la ruptura de l'aorta i l'obstrucció d'una artèria coronària, entre d'altres.^(94,96,116–119)

La valvuloplastia amb baló percutània (VBP), encara que no és un tractament definitiu de l'EA, pot ser útil per estabilitzar els pacients que estiguin en una situació clínica o hemodinàmica greu –al augmentar l'àrea valvular aòrtica i disminuir el gradient de pressió transvalvular malgrat que aquesta millora és transitòria i sol tenir una duració limitada de setmanes o mesos- per tal de poder oferir-los posteriorment la SVA o alternativament la TAVI. L'ús de la VBP és també d'utilitat en pacients amb EA simptomàtica o hemodinàmicament inestable que precisen de cirurgia no-cardíaca abans de realitzar la SVA convencional o la TAVI. Per últim, i sota algunes circumstàncies, la VBP pot ser usada com a tractament pal·liatiu aportant a curt termini una millora en la supervivència, la capacitat funcional i la qualitat de vida associada a la salut.^(7,89,94,96,119–122)

5. Maneig clínic, decisió terapèutica i resultats del tractament de l'estenosi aòrtica

5.1. Maneig clínic de l'estenosi aòrtica

El maneig clínic dels malalts amb EA greu és de vegades molt complex i es fonamenta en les dades diagnòstiques, el grau de gravetat i el pronòstic de la malaltia, en l'existència, l'aparició i la valoració dels símptomes (de vegades ambigus) d'EA, i en la valoració de l'existència de fragilitat, comorbiditats greus i discapacitats físiques i/o mentals significatives. El context adient per valorar aquesta informació complexa és el del *Heart Team*; que és un grup multidisciplinari format per cirurgians cardíacs, cardiòlegs intervencionistes, especialistes en imatge cardíaca i cardiòlegs clínics que pot debatre i discutir la millor opció terapèutica en cada cas. A més, de vegades és molt útil contar amb la presència d'anestesiòlegs, intensivistes, internistes o geriatres que poden donar un valor afegit a les discussions per a l'òptim maneig clínic del malalt; sobretot en pacients d'edat avançada i/o amb comorbiditats importants.^(7,94,114,119,120,123-125)

En qualsevol cas, les decisions clíniques en relació a l'EA són en moltes ocasions senzilles, sobretot en els pacients amb EA greu simptomàtica d'elevat gradient transvalvular i de risc baix quirúrgic.^(7,94,119)

5.2. Decisió terapèutica en l'estenosi aòrtica

Les indicacions d'intervenció quirúrgica i TAVI presentades a les guies clíniques europees i/o americanes són la base de les decisions terapèutiques en els malalts amb EA greu. De manera que en els pacients amb EA greu simptomàtics la intervenció està indicada en el cas de que

l'EA sigui d'elevat gradient (gradient transvalvular aòrtic mig ≥ 40 mmHg o velocitat màxima $\geq 4,0$ m/s) amb independència de la funció del VE.^(94,112,114,119,126)

D'altra banda, la indicació d'intervenció s'ha de considerar en el cas de que l'EA greu simptomàtica sigui de baix flux i baix gradient amb disfunció ventricular esquerra però amb evidència de reserva de flux (contràctil) que exclogui el diagnòstic d'EA pseudogreu i en el cas de que EA sigui de baix gradient i baix flux però amb funció del VE normal sempre que s'hagi confirmat la gravetat de l'EA amb criteris clínics, ecocardiogràfics i/o d'altres tècniques d'imatge.^(94,119)

Malgrat hi ha controvèrsia en quant a la indicació generalitzada de SVA en pacients amb EA greu asimptomàtics també hi ha indicació d'intervenció quirúrgica en pacients amb EA greu asimptomàtics, si existeix disfunció sistòlica del VE (Fracció d'ejecció del VE $< 50\%$) no deguda a altres motius i si tenen realitzada una prova d'esforç que mostri símptomes clarament relacionables amb l'EA o bé s'ha de considerar la cirurgia de SVA si en la prova d'esforç realitzada hi ha una caiguda de la tensió arterial per sota dels valors basals, o si presenta alguna de les següents troballes, sempre que el risc quirúrgic sigui baix: EA molt greu o crítica ($V_{max} > 5,5$ m/s), calcificació valvular molt greu i taxa de progressió de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/any, elevació marcada i sostinguda en el temps dels pèptids natriurètics no explicable per cap altre motiu i hipertensió arterial pulmonar greu (pressió arterial pulmonar sistòlica en repòs > 60 mmHg confirmada per mesures invasives) sense explicació distinta a l'EA. A més, la SVA està indicada en pacients

amb EA greu que s'hagin de sotmetre a alguna altra cirurgia cardíaca a cor obert.^(94,98,119)

En la decisió terapèutica del malalts amb EA simptomàtica no només es tenen en consideració les indicacions d'intervenció sinó també l'elecció del tipus d'intervenció. Per això és important la discussió d'aquest malalts pel *Heart Team* tenint en compte les característiques clíniques (cardíaques i extra- cardíques) del pacient, la factibilitat de la intervenció i l'experiència i els resultats locals, així com la individualització del risc quirúrgic estimat i de la probabilitat que la intervenció millori la supervivència i la qualitat de vida associada a la salut.^(94,119,124,125)

En els pacients amb EA greu asimptomàtica que tenen indicació quirúrgica i en els pacients amb EA greu simptomàtica d'edat inferior a 75 anys i amb un risc quirúrgic baix (STS o Euroscore II < 4% o Euroscore logístic I < 10%) la decisió terapèutica ha de ser, en el moment actual, el gold standard del tractament, es a dir la cirurgia de SVA. També, la SVA és la decisió terapèutica oportuna si la anatomia i morfologia del anell aòrtic, la vàlvula aòrtica i l'arrel aòrtica o la seva relació espacial amb les coronàries és desfavorable per la TAVI, no hi ha cap accés favorable per a TAVI, o bé hi ha indicació de revascularització quirúrgica concomitant.^(94,119)

La TAVI es reserva pels pacients amb indicació d'intervenció considerats no candidats per SVA quirúrgica i també pels pacients d'edat avançada amb un risc quirúrgic augmentat, presència de comorbiditats no reflectides a les escales de risc, fragilitat, cirurgia cardíaca prèvia especialment amb empelts permeables, mobilitat restringida, aorta en porcellana, o greu deformació

toràcica o escoliosi; sobretot si l'accés femoral és possible.^(94,114,115,119,127-129)

El tractament mèdic simptomàtic, les cures pal·liatives i les mesures de confort associades al final de la vida poden ser el tractament d'elecció en el subgrup de pacients amb EA greu simptomàtica d'alt risc quirúrgic o no candidats a cirurgia de SVA que presenten al menys alguna d'aquestes característiques clíniques desfavorable: una esperança de vida inferior a un any, un grau important de fragilitat, comorbiditats greus i discapacitat mental i/o física greu. El benefici potencial de la SVA i inclús de la TAVI en aquest tipus de pacients pot ser molt baix. De fet en la Cohort B de l'estudi PARTNER I s'observà que gairebé 1/3 dels pacients tractats amb TAVI estaven morts a l'any del procediment i que un 18% dels pacients tractats amb TAVI no van tenir una millora al menys moderada de la seva qualitat de vida associada a la salut o de la seva capacitat funcional segons la NYHA. Al seu torn, en la Cohort A de l'estudi PARTNER I, els pacients tractats amb SVA o TAVI que van morir ho van fer més per causes no cardiovasculars que per causes cardíques. Es parla en aquests casos de futilitat del tractament. Això fica en valor la individualització del tractament i la utilitat en el procés de decisió terapèutica del Heart Team, o la sessió cardioquirúrgica en el nostre medi, preconitzada en les diferents guies clíniques de maneig de les malalties cardíques valvulars.^(7,36,111,114,115,120,130,131)

5.3. Resultats del tractament

Els resultats contemporanis de la cirurgia de SVA són molt bons. Malgrat l'augment de la edat i les comorbiditats del pacients sotmesos a SVA en les darreres dècades els resultats quirúrgics han millorat. De fet, la cirurgia de

SVA aïllada té actualment una mortalitat global -sense ajustar per edat o risc quirúrgic- inferior o igual al 3%.^(110,112,132)

En un ampli estudi realitzat als EEUU amb les dades dels 141,905 pacients que van ser operats d'una SVA aïllada i van ser registrats a la Society of Thoracic Surgeons (STS) Database entre l'any 2002 i 2010, Thourani et al., van observar una mortalitat global del 3.0%. Una vegada feta l'estratificació del risc quirúrgic del pacients amb l'escala Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality (STS PROM) es van categoritzar els malats com de baix risc (STS PROM <4%), risc intermedi (STS PROM 4-8%) i risc quirúrgic elevat (STS PROM ≥8%). A més, es van analitzar i comparar els resultats entre grups en dos períodes de temps diferents: del 2002 al 2006 i del 2007 al 2010. Gairebé el 80% dels malats tenia un risc quirúrgic baix i només el 14% i el 6,2% dels malats eren de risc intermedi i alt risc, respectivament. La mortalitat global va ser del 3,0% (amb una mortalitat del 3,1% en el període de temps inicial i del 2,9% en el període de temps més recent; amb diferències estadísticament significatives). La mortalitat en el grup de baix risc quirúrgic va ser de l'1,7% (sense canvis significatius entre els dos períodes de temps), del 5,8% en els pacients de risc intermedi (amb una millora dels resultats entre el primer i el darrer període de temps de forma que la mortalitat va passar del 6,4% al 5,4%) i del 12,9% en els d'alt risc quirúrgic (passant del 14,4% de mortalitat en el període del 2002-2006 al 11,9% en el període del 2007-2010).⁽¹¹²⁾

A Europa, Holzhey et al. van analitzar les dades del German Aortic Valve Registry (GARY) d'un total de 34,063 pacients que van ser operats de la vàlvula aòrtica aïllada o en combinació amb cirurgia coronària. La mortalitat

per la SVA aïllada va ser del 2,3% i del 4,1% per la cirurgia combinada. Els pacients operats de SVA i de SVA combinada amb revascularització coronària estaven en classe funcional de la NYHA I o II a l'any de seguiment en un 86% o un 84%, respectivament.⁽¹³³⁾

Els resultats quirúrgics contemporanis extrets d'amplis registres quirúrgics amb pacients no seleccionats (GARY a Alemanya i STS Database Registry als EEUU) mostren que en la major part dels pacients amb valvulopatia aòrtica severa amb indicació d'intervenció tenen la cirurgia de SVA com a tractament estàndard amb molt bons resultats en quant a supervivència, les complicacions post-operatòries i inclús qualitat de vida, sobretot en els pacients de baix risc que són la major part d'ells.^(112,132,133)

El benefici de la TAVI en pacients amb EA greu no operables ha estat demostrat. En l'estudi PARTNER es va observar que el tractament amb TAVI comparat amb el tractament mèdic reduïa la mortalitat a l'any d'aquests pacients no operables (30,7% versus 50,7%, respectivament) i que aquest augment de la supervivència s'acompanyava en una millora de la capacitat funcional segons la NYHA (amb un 25.2% vs. 58.0% dels pacients en CF NYHA III-IV a l'any d'iniciat l'estudi, respectivament). Els resultats a 2 i 3 anys continuaren mostrant un benefici en quant a supervivència i capacitat funcional. Amb la finalització d'aquest estudi als 5 anys s'ha demostrat la superioritat de la TAVI sobre el tractament mèdic convencional o pal·liatiu en els pacients amb EA greu no operables en quant a supervivència i capacitat funcional però també la necessitat de seleccionar els pacients candidats a TAVI per millorar els resultats quant a

l'alta mortalitat relacionada amb les comorbiditats associades i evitar així la futilitat terapèutica.^(7,114,120,131,134)

La TAVI també ha mostrat en diversos assajos clínics controlats una no inferioritat o inclús superioritat respecte a la cirurgia de SVA en els pacients d'alt risc quirúrgic i inclús en els de risc intermedi; sobretot en els pacients candidats a implantació de TAVI per abordatge transfemoral, en dones i en pacients d'edat avançada. Però els bons resultats de la TAVI trobats en dos grans estudis comparatius amb la SVAo convencional en pacients de risc quirúrgic intermedi no es poden extrapolar a tots el pacients d'aquesta categoria perquè entre altres coses l'edat mitjana dels participants en aquests estudis era de 80 i 82 anys i una part important dels pacients va ser considerada fràgil. D'altra banda, els pacients intervinguts amb una TAVI presenten una taxa superior de complicacions vasculares, d'implantació de marcapàs definitiu per bloqueig cardíac i de regurgitació paravalvular. A més en l'actualitat no trobem dades de durabilitat de les TAVI, o de supervivència a llarg termini (>10 anys) que puguin estendre la indicació a la major part del pacients amb EA greu amb indicació d'intervenció que són els pacients de baix risc quirúrgic; sobretot tenint en compte que els resultats quirúrgics contemporanis de la cirurgia de SVAo són difícilment superables amb un 1,7% de mortalitat en els pacients de baix risc quirúrgic d'un estudi de pacients del STS Database Registry nord-americà dels anys 2002-2010 o un 1,8% de mortalitat global en la cirurgia SVA aïllada electiva (sense ajustar pel risc) en pacients del GARY alemany del 2011 al 2013.^(7,112,115,127,132,133)

6. Qualitat de vida associada a la salut en l'estenosi aòrtica

La qualitat de vida pot ser definida en general com un element multidimensional que compren aspectes físics, mentals i socials que incideixen en la realització de les activitats quotidianes tant socials com ocupacionals de la vida d'una persona i la seva autopercepció del grau de benestar experimentat.⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾

La qualitat de vida associada a la salut és una dimensió que s'ha de tenir en compte a l'hora de valorar l'estat de salut d'individus i poblacions i també pot ajudar, en el procés de decisió terapèutica, a seleccionar la millor opció de tractament dels pacients afectats per una malaltia crònica greu. Molts governs recullen aquesta dimensió de les seves poblacions a través de les enquestes de salut que de forma periòdica realitzen en els seus països.^(135,137,138)

Existeixen diferents instruments que de forma sistemàtica s'utilitzen per recollir la qualitat de vida en el conjunt de la població o en pacients afectats per malalties cròniques específiques com les malalties cardiovasculars o la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). Alguns d'aquests instruments s'han utilitzat els darrers anys en alguns estudis que valoren la qualitat de vida dels pacients amb EA greu simptomàtica després de ser sotmesos a SVA i/o TAVI. Inclús algun estudi valora la qualitat de vida dels pacients amb tractament mèdic pal·liatiu en els que s'ha desestimat SVA i TAVI. D'altra banda només hi ha un estudi analític observacional que compari la qualitat de vida dels pacients amb EA greu simptomàtica o asimptomàtica (a l'àrea de Rotterdam a Holanda) amb la població general (holandesa, en aquest cas) en tres grups d'edat diferents (41-60 anys, 61-70 anys i >70 anys).^(111,130,139-144)

Els instruments de mesura de l'estat de salut es poden dividir en dos grans grups. D'una banda els instruments específics que estan dissenyats per al seu ús en una determinada patologia com la cardiopatia isquèmica. D'altra banda tenim instruments genèrics que tenen l'avantatge de poder ser utilitzats en diferents tipus de pacients i poblacions i que possibiliten la comparació de l'impacte relatiu de diferents malalties sobre la qualitat de vida associada a la salut així com obtenir valors poblacionals de referència. Entre els instruments genèrics de mesura de la qualitat de vida associada a la salut està el S-12 i l'EQ-5D-5L.⁽¹⁴⁵⁾

El qüestionari de qualitat de vida associada a la salut SF-12 és la versió curta del qüestionari SF-36 i s'utilitza per a la realització d'enquestes de salut i per mesurar de forma genèrica la salut general i el benestar sense especificitat en quant a edat, malaltia patida o tractament rebut. Aquest qüestionari es pot utilitzar en estudis clínics i poblacionals. Amb 12 preguntes el SF-12 és capaç de reproduir els dos agregats o sumàries de puntuacions (physical and mental summary scores) del SF-36: el resum del component físic i el resum del component mental. El SF-12 mesura 8 dominis de salut: la Funció Física que cobreix les limitacions en la vida diària degudes a problemes de salut, les limitacions del Rol Físic per problemes físics, el Dolor corporal que avalua la freqüència del dolor i la seva interferència en els rols usuals de l'individu, l'escala de Salut General que mesura la percepció individual del estat de salut general, la Vitalitat que avalua els nivells d'energia i fatiga, la Funció Social que mesura fins a quin punt l'estat de salut interfereix en les activitats socials, les limitacions del Rol Emocional per problemes emocionals i l'escala de Salut Mental mesura el distrés psicològic.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾

El qüestionari SF-12 consta de 12 ítems: 2 ítems en relació a la funció física, 2 ítems per les limitacions del rol per problemes físics, 1 ítem pel dolor corporal, 1 ítem sobre salut general, 1 ítem sobre vitalitat, 1 ítem per la funció social, 2 ítems en relació a les limitacions del rol per problemes emocionals, i 2 ítems per la salut mental. Les mesures derivades del SF-12 més útils en quant a definir l'estat de salut general i la qualitat de vida associada a la salut són la sumària de puntuació física (physical summary score) i la sumària de puntuació mental (mental summary scores). Aquests agregats de puntuació són calculats a partir del pes de cada factor de cada una de les 8 subescales del qüestionari derivat de la població general de cada país específic considerat. En el càlcul de la sumària física el pes major és donat a la funció física, a les limitacions del rol per problemes físics, al dolor corporal i a la percepció de la salut general, mentre que en la sumària mental el major pes es dona a la vitalitat, a la funció social, a les limitacions del rol per problemes emocionals i a l'escala de salut mental.^(146–148,150)

El qüestionari EuroQol 5D-5L (EQ-5D) és un instrument genèric de mesura de la qualitat de vida que ha estat desenvolupat a Europa però que s'usa àmpliament arreu. L'EQ-5D és un sistema descriptiu de mesura de la qualitat de vida associada a la salut amb una pregunta per cadascuna de les 5 dimensions considerades: mobilitat, cura d'un mateix, activitats habituals, dolor i/o desconfort, i ansietat i/o depressió. Les respostes donades a aquest qüestionari poden convertir-se en un índex o escala amb valors de 0 per la mort i d'1 per la salut perfecta. A més, el qüestionari EQ-5D inclou una escala visual analògica (EVA) amb la que els enquestats poden reportar la seva percepció

de l'estat de salut des d'un grau de 0 o de pitjor situació de salut possible a un grau de 100 o de millor situació de salut possible.⁽¹⁵¹⁾

Estudis puntuals i revisions sistemàtiques han aportat evidències de la validesa i repetibilitat del EQ-5D (valoració global i EVA) per valorar malalts afectats de diferents malalties cardiovasculars. I a la vegada aquest instrument ha mostrat resultats similars en relació al SF-12 i la classificació NYHA. A més, la mesura de la qualitat de vida associada a la salut mitjançant l'EQ-5D pot ser d'utilitat com a predictor de mortalitat i d'hospitalització en una població genèrica d'edat avançada.^(143,144,152-154)

La infraestimació per part dels metges tractants de l'impacte dels símptomes d'EA sobre la qualitat de vida associada a la salut podria ser una de múltiples raons per les quals fins un 30 a 60% dels pacients amb EA simptomàtica no són referits per a cirurgia de SVA. De forma que la infraestimació de l'impacte dels símptomes sobre els pacients amb EA pot ser una de les causes d'infraestimació de la necessitat de tractament quirúrgic. En aquest sentit l'ús de qüestionaris de qualitat de vida associat a la salut de tipus general com el EQ-5D i les diferents versions del SF tenen la avantatge (sobre els qüestionaris específics) de permetre comparar la qualitat de vida dels pacients amb EA amb els de la població general del mateix grup d'edat i sexe. Això pot permetre disposar d'una mesura de qualitat de vida que completi la informació clínica i hemodinàmica d'aquests pacients i contribueixi a millorar les decisions terapèutiques sobre aquests malalts.^(83,141,155-158)

D'altra banda, la qualitat de vida associada a la salut després d'una cirurgia de SVA ha estat reportada com equivalent o inclús superior per a la major part

dels pacients operats en comparació amb la norma de la població general. A més, aquesta millora de la qualitat de vida després de la SVA també és dona en els pacients d'edat avançada.^(159,160)

Així mateix, s'ha vist que la qualitat de vida associada a la salut prediu la mortalitat després de cirurgia cardíaca en pacients majors de 65 anys però no en pacients més joves; de forma que els pacients majors de 65 anys amb valors més baixos de qualitat de vida identifiquen els pacients amb risc quirúrgic més alt. Val a dir que també s'ha mostrat que una qualitat de vida associada a la salut pobre després de cirurgia de SVA o revascularització coronària identifica als malalts que estan en risc d'una supervivència a llarg termini reduïda.^(138,161-164)

En un estudi sobre la qualitat de vida després de Cirurgia Cardíaca es va trobar una millora significativa en la meitat dels dominis de salut física i mental segons el qüestionari sobre qualitat de vida associada a la salut SF-36 a l'any de l'alta respecte del estatus preoperatori. A més, el grup de malalts amb risc quirúrgic més alt presentava sovint uns nivells més baixos de qualitat de vida preoperatòria i amb més probabilitat tenia una millora postoperatòria de la qualitat de vida si el resultat quirúrgic havia estat satisfactori i sense complicacions greus.^(122,130)

La millora de la qualitat de vida dels pacients inoperables als que se'ls implanta una TAVI ha estat demostrada; però entre els pacients amb un risc de mortalitat més alt (STS PROM \geq 15%) la supervivència a l'any no era millor que amb tractament mèdic. D'altra banda, quan comparem la qualitat de vida en pacients d'alt risc quirúrgic sotmesos a cirurgia de SVA i a TAVI veiem que en

tots dos grups es produeix una millora de la qualitat de vida associada a la salut, encara que sembla ser més ràpida entre els pacients als que se'ls ha implantat una TAVI transfemoral que als pacients sotmesos a cirurgia de SVA o a la implantació d'una TAVI transapical. Tammateix, s'observa que entre els pacients d'alt risc quirúrgic sotmesos a implantació de TAVI els beneficis resultants de la millora de la qualitat de vida es mantenen en el temps malgrat la supervivència d'aquest pacients es veu minvada amb els anys.^(111,120,134,143,144,159)

Justificació

L'EA és una de les malalties cardiovasculars més prevalents al nostre medi, sobretot entre els individus majors de 65 anys. Degut a les previsions d'envelliment de la població europea l'EA pot arribar a convertir-se en un problema sanitari de primer ordre al nostre medi.⁽²⁻⁷⁾

S'han realitzat relativament pocs estudis observacionals que investiguin, amb conclusions variables, l'associació dels diferents FRCV amb la MVCA o l'EA en un àmbit poblacional determinat, i només un d'aquests estudis, que s'ha desenvolupat en un àrea de la ciutat de Barcelona, ha estat fet en un àmbit poblacional o geogràfic proper al nostre.^(33,34,42-54,165)

Tanmateix, hi ha alguns estudis analítics que avaluen la qualitat de vida dels pacients amb EA greu simptomàtica després de SVA o TAVI, i inclús en els pacients només candidats a tractament mèdic pal·liatiu. Però només trobem un únic estudi observacional que compara la qualitat de vida d'una cohort de pacients amb EA greu amb la població general d'un país.^(135-138,141,142,149,160,166-169)

D'altra banda, hi ha diversos estudis genètics que han mostrat l'associació de determinats polimorfismes genètics amb el desenvolupament del procés degeneratiu de l'EA.^(70,71,73-76)

Però, no trobem cap estudi observacional que avaluï l'associació dels diferents factors de risc clínics i genètics amb l'EA greu quirúrgica i concomitantment l'impacte d'aquesta patologia sobre la qualitat de vida associada a la salut, en pacients majors de 65 anys d'un àrea poblacional i geogràfica determinada. I a

més, que descrigui les decisions terapèutiques i els seus resultats clínics amb aquests pacients amb EA greu.^(50,170,171)

Hipòtesis de treball

1) Hipòtesi general

Els pacients majors de 65 anys de les comarques de Lleida amb estenosi aòrtica greu quirúrgica presenten una major prevalença de factors de risc genètics i clínics, i una pitjor qualitat de vida relacionada amb la salut que els individus majors de 65 anys de la població general.

2) Hipòtesis específiques

- 2.1. Els resultats clínics dels pacients amb estenosi aòrtica greu varien segons les decisions terapèutiques.
- 2.2. Els pacients amb estenosi aòrtica greu presenten factors de risc cardiovasculars específics en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.
- 2.3. Els pacients amb estenosi aòrtica greu presenten factors clínics i comorbiditats (insuficiència renal, MPOC, AVC, estenosi carotídia o anèmia, entre d'altres) específics en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.
- 2.4. Els pacients amb estenosi aòrtica greu presenten menor nivell de qualitat de vida mitjançant el qüestionari de salut EQ-5D-5L (EuroQol Group) en comparació a controls del mateix àmbit d'atenció primària.
- 2.5. Els pacients amb estenosi aòrtica greu presenten menor nivell de qualitat de vida mitjançant el qüestionari de salut SF-12v2 en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.
- 2.6. Els pacients amb estenosi aòrtica greu presenten factors de risc genètics propis (polimorfismes genètics) en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.

Objectius

1. Objectiu general

Estudiar l'associació dels diferents factors de risc cardiovascular i d'altres factors clínics i genètics amb l'estenosi aòrtica greu quirúrgica i la repercussió d'aquesta patologia sobre la qualitat de vida associada a la salut en pacients majors de 65 anys, en l'àmbit poblacional i geogràfic de les comarques de Lleida en el període de temps de l'11 de Febrer de 2014 a l'11 d'Abril de 2018.

2. Objectius específics

- 2.1. Descriure la sèrie de pacients amb estenosi aòrtica greu i avaluar les decisions terapèutiques i els seus resultats clínics.
- 2.2. Determinar els factors de risc cardiovascular (HTA, tabaquisme, hipercolesterolèmia, nivells baixos de colesterol HDL, obesitat i diabetis) en casos d'estenosi aòrtica en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.
- 2.3. Estudiar els factors clínics i comorbiditats (insuficiència renal, MPOC, AVC, estenosi carotídia o anèmia, entre d'altres) en casos d'estenosi aòrtica en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.
- 2.4. Avaluar i comparar el nivell de qualitat de vida mitjançant el qüestionari de salut EQ-5D-5L (EuroQol Group) en casos d'estenosi aòrtica en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.
- 2.5. Delimitar i comparar el nivell de qualitat de vida mitjançant el qüestionari de salut SF-12v2 en casos d'estenosi aòrtica en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.
- 2.6. Mostrar els factors de risc genètics (polimorfismes genètics) en casos d'estenosi aòrtica en comparació a controls del mateix àmbit d'Atenció Primària.

Metodologia

1. Disseny de l'estudi

Estudi epidemiològic analític observacional de casos i controls. Els casos d'EA van ser pacients incidents seleccionats durant 27 mesos i es van seleccionar d'un a tres controls aparellats per edat i gènere del mateix àmbit d'atenció primària del cas- amb recollida prospectiva.

1.1. Disseny del subestudi de polimorfismes genètics

Estudi epidemiològic analític observacional de casos i controls realitzat entre el pacients (casos i controls) de l'estudi principal que van accedir, després del seu consentiment explícit mitjançant la signatura del full de consentiment informat específic d'aquest subestudi, a l'extracció d'una petita mostra de sang (tub d'EDTA de 6 mL) per a la seva anàlisi genètica.

2. Definició de cas i font de casos

2.1. Definició de cas

Tot individu major de 65 anys de les comarques de Lleida amb EA greu que durant el període de temps de l'estudi va ser presentat a la sessió mèdico-quirúrgica periòdica que es realitza cada 3-4 setmanes a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida (HUAVLL) i que en aquesta sessió multidisciplinària es va considerar que complia els criteris clínics i/o ecocardiogràfics necessaris per a ser candidat a cirurgia cardíaca de substitució valvular; malgrat s'haguessin descobert contraindicacions absolutes o relatives per a la cirurgia cardíaca convencional, un molt alt risc quirúrgic o a una esperança de vida molt disminuïda, que aconsellessin un tractament alternatiu a la cirurgia cardíaca convencional (mitjançant la implantació a través de la vàlvula aòrtica estenòtica d'una vàlvula protètica biològica per via transfemoral, transapical o transaòrtica, també anomenada TAVI o TAVR a la literatura) o bé un tractament mèdic pal·liatiu.

El pacient no havia de presentar cap malaltia neuro-degenerativa que pogués interferir l'entrevista clínica i calia que explicités el seu consentiment informat a participar en l'estudi.

Els criteris clínics d'indicació quirúrgica a l'EA greu d'aquest estudi van ser: símptomes cardiològics típics (angor pectoris, dispnea i/o síncope), indicació de cirurgia cardíaca per un altre motiu (malaltia coronària, cirurgia de l'aorta i/o cirurgia d'altres vàlvules cardíques), si la fracció d'ejecció del VE era inferior al 50% en l'ecocardiografia, pacients asimptomàtics o amb símptomes cardiològics equívocs que tinguessin una resposta anormal a

l'exercici, si existia una alta probabilitat de ràpida progressió de l'estenosi, si existia una calcificació valvular greu amb progressió de la velocitat de flux transvalvular aòrtica superior a 0,3 m/s per any o bé si l'estenosi aòrtica era molt greu o crítica (és a dir amb un gradient mig superior a 60 mm Hg, una velocitat de flux transvalvular aòrtic superior a 5 m/s i un àrea valvular aòrtica inferior a 0,6 cm²; sempre i quan la mortalitat operatòria esperada fos inferior a l'1%).⁽⁸⁹⁾

Els criteris ecocardiogràfics de gravetat de l'EA en aquest estudi van ser: un gradient mig superior a 40 mm Hg, una velocitat de flux transvalvular aòrtic superior a 4 m/s, una àrea valvular aòrtica inferior a 1 cm² o un àrea valvular indexada inferior a 0,6 cm²/m².⁽¹⁷²⁾

2.2. Font de casos

La sessió medico-quirúrgica que es realitza periòdicament, cada 3-4 setmanes, a l'HUAVLL que és l'hospital públic de referència en Cardiologia a les comarques de Lleida.

Els cardiòlegs (o internistes) de referència de les diferents ABS o CAP reben la major part dels pacients de les comarques de Lleida amb EA greu (amb l'excepció dels pacients que opten per operar-se en centres privats) i els presenten en la citada sessió per a decisió col·legiada sobre la seva idoneïtat per la cirurgia (decisió presa pels propis cardiòlegs de les comarques de Lleida i coordinada pel cirurgià cardíac de referència per a les comarques de Lleida de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona –HUVH-).

2.3. Definició de cas i font de casos del subestudi genètic

Es va definir com a cas del subestudi genètic a tot individu major de 65 anys de les comarques de Lleida amb EA greu que durant el període de temps de l'estudi principal va ser definit com a cas de l'estudi principal i que va acceptar participar en aquest subestudi de polimorfismes genètics.

La font de casos d'aquest subestudi de polimorfismes genètics van ser els casos de l'estudi principal que van acceptar explícitament participar en aquest subestudi genètic mitjançant la signatura d'un consentiment informat específic.

3. Definició de control i font de controls

3.1. Definició de control

Individu major de 65 anys de les comarques de Lleida, sense EA coneguda, i de la mateixa Àrea Bàsica de Salut (ABS) o Centre d'Assistència Primària (CAP) en què es va definir un cas.

El pacient control no havia de presentar cap malaltia neuro-degenerativa que pogués interferir l'entrevista clínica i calia que explicités el seu consentiment informat a participar en l'estudi. Es van seleccionar d'1 a 3 controls per cada cas (preferiblement 3), aparellats per edat (+/- 5 anys respecte al seu control) i gènere.

3.2. Font de controls

Les mateixes ABS i CAP d'on van sortir els pacients considerats casos en aquest estudi. Es contactà amb la Direcció de cada ABS o CAP per tal de que identifiquessin d'1 a 3 controls -preferiblement 3- del mateixa edat (\pm 5 anys) i gènere que el cas. Els controls es van seleccionar entre els individus majors de 65 anys assignats al mateix CAP o ABS de procedència del cas.

D'altra banda, es van identificar gairebé la meitat dels controls amb la col·laboració de la Unitat de Suport a la Recerca en Atenció Primària de Lleida-Pirineus. De forma que un Tècnic de Recerca va identificar de forma aleatoritzada 10 possibles controls de cada ABS i CAP on havien sortit els pacients considerats casos, i que havien rebut assistència sanitària. D'aquests possibles controls es van seleccionar d'1 a 3 controls per cada cas que van acceptar participar a l'estudi.

Es va finalitzar la inclusió de controls a l'estudi l'11 d'abril de 2018.

3.3. Definició de controls i font de controls del subestudi genètic

Es va definir com a control d'aquest subestudi genètic a tot individu control de l'estudi principal que va acceptar participar en aquest subestudi de polimorfismes genètics.

Per tant, la font de controls d'aquest subestudi van ser els individus controls de l'estudi principal que van acceptar explícitament participar en aquest subestudi genètic mitjançant la signatura d'un consentiment informat específic.

4. Criteris d'inclusió i exclusió de casos

4.1. Criteris d'inclusió de casos

Es van incloure els pacients majors de 65 anys de les comarques de Lleida que en sessió medico-quirúrgica realitzada periòdicament a l'HUAVLL es va considerar que tenien una EA greu amb indicació quirúrgica formal amb independència de què finalment es decidís o no la seva intervenció quirúrgica.

4.2. Criteris d'exclusió de casos

Es van excloure els pacients amb EA greu quirúrgica que haguessin presentat qualsevol malaltia neuro-degenerativa que pogués interferir l'entrevista clínica, que no van complir els criteris d'inclusió o que no van donar per escrit el seu consentiment informat a participar en l'estudi.

4.3. Criteris d'inclusió i exclusió de casos del subestudi de polimorfismes genètics

Es van incloure tots els casos de l'estudi principal que van acceptar donar el seu consentiment informat explícit a participar en aquest subestudi genètic. D'altra banda, es van excloure els casos que no van donar per escrit el seu consentiment informat a participar en aquest subestudi.

5. Criteris d'inclusió i exclusió de controls

5.1. Criteris d'inclusió de controls

Es van incloure d'1 a 3 individus -preferentment 3- majors de 65 anys de les comarques de Lleida sense EA greu, aparellats per edat i gènere, per cada cas de l'estudi i de cadascuna de les ABS o CAP on es van originar aquests casos.

5.2. Criteris d'exclusió de controls

Es van excloure els individus que presentaven qualsevol malaltia neurodegenerativa que interferís l'entrevista clínica, que no van complir els criteris d'inclusió o que no van donar per escrit el seu consentiment informat a participar en l'estudi.

5.3. Criteris d'inclusió i exclusió de controls del subestudi de polimorfismes genètics

Es van incloure tots els controls de l'estudi principal que van acceptar donar el seu consentiment informat explícit a participar en aquest subestudi genètic. D'altra banda, es van excloure els controls que no van donar per escrit el seu consentiment informat a participar en aquest subestudi.

6. Recollida de la informació

Després d'haver demanat el consentiment informat als candidats (casos i controls) a participar en l'estudi, la recollida de la informació es va fer fonamentalment a través de:

- i. Les històries clíniques electròniques de l'àmbit Hospitalari i de l' Atenció Primària de les comarques de Lleida (dades clíniques i analítiques, incloent dades demogràfiques)
- ii. Enquestes personals i/o telefòniques (classe funcional, enquestes de qualitat de vida associada a la salut EuroQol 5D-5L i SF-12v2)
- iii. Exploració física mèdica (pes, talla, perímetre abdominal i índex turmell/braç)
- iv. Registre prospectiu del Servei de Cardiologia de l'HUAVLL dels pacients presentats a la sessió medico-quirúrgica conjunta dels Serveis de Cardiologia de l'HUAVLL i de Cirurgia Cardíaca de l'HUAVH de Barcelona.

6.1. Recollida, emmagatzemament i enviament de les mostres de sang per al subestudi genètic

Als casos i controls que van acceptar participar en el subestudi de polimorfismes genètics se'ls va fer una extracció sanguínia (tub d'EDTA de 6mL) necessària per a l'anàlisi genètica. Les mostres sanguínies, codificades per mantenir l'anonimat, van ser emmagatzemades al Biobanc de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), situat al Campus de l'HUAVLL on van ser processades per extreure'n l'ADN i després es van enviar al *Nodo de la Universidad de Santiago de Compostela del Centro*

Nacional de Genotipado (CeGen-ISCI) on es va realitzar l'estudi genètic de polimorfismes. Posteriorment es van destruir completament les mostres per tal de no poder utilitzar-se per a investigacions posteriors. Tot aquest procediment relacionat amb les mostres sanguínies es va realitzar segons la legislació vigent (Llei 14/2007 d'investigació biomèdica i llei orgànica 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal).

6.2. Obtenció de la informació genètica de les mostres del subestudi genètic: generalitats i aspectes tècnics

L'ADN de les mostres, degudament codificat, es va enviar al *Servizio de Xenotipado de la Universidad de Santiago de Compostela* (Node del CeGen) per a realitzar el genotipatge. Es va utilitzar la tecnologia de *MassArray Agena Bioscience* (SEQUENOM), que consisteix en una reacció en cadena de la polimerasa o PCR múltiplex acompanyada d'una reacció de mini-seqüenciació que dona lloc al producte a partir de una extensió al·lel·específica. I mitjançant un espectròmetre de masses es mesura la massa dels productes d'extensió. A continuació, la realització d'una reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa o RT-PCR permet convertir la massa del producte d'extensió en l'al·lel resultant (determinació al·lèlica).

La tecnologia de *MassArray* (SEQUENOM), que es va utilitzar pel nostre subestudi genètic, permet l'anàlisi de variants puntuals en el ADN, polimorfismes genètics d'un únic nucleòtid o SNP, així com petites insercions i delecions (InDels) amb una longitud màxima de 40 parells de bases, seleccionades per l'investigador. La característica principal de la

tècnica és l'ús de la espectrometria de masses MALDI-TOF per a la detecció dels productes de la reacció de discriminació al·lèlica. El procés de genotipat consta de dues reaccions. En primer lloc s'amplifiquen els fragments d'ADN que contenen els SNP d'interès mitjançant una PCR múltiplex i, a continuació, es porta a terme la reacció de discriminació al·lèlica, *primer extension*. Amb la tecnologia iPLEX Gold usada totes les reaccions finalitzen després d'una extensió d'una única base (*Single Base Extension* o SBE) que genera una diferència de massa en el producte d'extensió segons la base afegida. Aquesta diferència de massa es detecta mitjançant espectrometria de masses MALDI-TOF. Les reaccions tenen lloc en plaques de 384 pous, i els productes d'aquestes reaccions són transferits de forma automatitzada robòtica a la superfície del chip (*Spectrochip*), que serà llegit en el espectròmetre de masses.

Amb aquesta reacció és possible genotipar fins a 36 variants (SNP o InDels) per assaig, amb una mitja de 24. El grau de múltiplex, entre 1 i 36 variants per reacció, depèn del número inicial necessari per fer el disseny i de la presència de motius repetits en la seqüència i d'interaccions entre oligonucleòtids, fonamentalment. Aquesta és una tècnica que permet l'amplificació i detecció de múltiples marcadors per a cada reacció.

A partir del genotipatge de l'ADN de les mostres del subestudi genètic es va obtenir la informació genètica. Les variables genètiques dels participants (casos i controls) resultants es van mostrar en forma de combinacions, homocigota o heterocigota, dels al·lèls possibles (al·lel rar i al·lel freqüent) per cadascun dels polimorfismes seleccionats per al subestudi.

7. Variables de l'estudi

7.1. Variables comunes a casos i controls

A. Variables demogràfiques:

- a. Edat (anys)
- b. Data de naixement: dd/mm/aa
- c. Gènere (home/dona)
- d. Data d'inclusió a l'estudi (data de sessió mèdico-quirúrgica del cas)

B. Variables clíniques:

a. Generals

- i. Pes (Kg)
- ii. Talla (m)
- iii. Perímetre cintura (cm)
- iv. Tensió arterial sistòlica o TAS (mm Hg)
- v. Tensió arterial diastòlica o TAD (mm Hg)
- vi. Índex Turmell-Braç (ITB)

b. Laboratori

- i. Colesterolèmia total (mg/dL)
- ii. Colesterol-LDL (mg/dL)
- iii. Colesterol-HDL (mg/dL)
- iv. Creatinina en sèrum (mg/dL)
- v. Calci en sang (mEq/L)
- vi. Hemoglobina (g/L)
- vii. Hematòcrit (%)

- c. Variables de qualitat de vida: Enquestes de salut EuroQol-5D-5L i SF-12v2

(Veure l'annex)

- d. Factors de risc cardiovasculars

- i. Consum de tabac (Tabaquisme: si/no)

1. Fumador actual (consum en els darrers 12 mesos)
2. Ex-fumador (fumador, però no en els darrers 12 mesos)
3. No fumador (no ha fumat mai).

- ii. Hipertensió arterial (si/no).

Definició: Diagnòstic previ, sota medicació antihipertensiva o mesures higiènic-dietètiques, o quan les xifres mesurades (segona i tercera mesura del braç dominant) eren $\geq 140/90$

- iii. Hipercolesterolèmia (si/no).

Definició: Diagnòstic previ, sota tractament amb hipolipemians o mesures higiènic-dietètiques, o amb xifres de colesterol total ≥ 200 mg/dl

- iv. Xifres baixes de colesterol-HDL (si/no).

Definició: Nivells baixos en homes si <40 mg/dL i nivells baixos en dones si <50 mgr/dL

- v. Diabetis (si/no).

Definició: Diagnòstic previ o que rep tractament amb insulina, antidiabètics orals o mesures higiènic-dietètiques, o amb xifres de glucèmia basal ≥ 126 mg/dl

- vi. Obesitat (si/no).

Definició: Índex de massa corporal o IMC (kg/m^2) ≥ 30

vii. Història familiar de cardiopatia isquèmica (si/no)

e. Tractament farmacològic

i. Antidiabètics orals (si/no)

ii. Insulina subcutània (si/no)

iii. Inhibidors de l'enzim conversor de l'Angiotensina (si/no)

iv. Antagonistes del receptor de l'Angiotensina II (si/no)

v. Antagonistes del Calci (si/no)

vi. Beta-bloquejadors (si/no)

vii. Antiarítmics (Si/no)

viii. Digitàlics (si/no)

ix. Diürètics (si/no)

x. Estatines (si/no)

xi. Broncodilatadors (si/no)

xii. Antibiòtics sistèmics (si/no)

xiii. Corticoides sistèmics (si/no)

xiv. Àcid acetilsalicílic o AAS (si/no)

xv. Clopidogrel (si/no)

xvi. Altres antiplaquetaris (si/no)

xvii. Anticoagulants orals (si/no)

xviii. Nitrats orals o en pegats (si/no)

xix. Heparina ev o heparina s.c a dosis anticoagulants (si/no)

xx. Nitroglicerina endovenosa (si/no)

xxi. Fàrmacs per afeccions neurològiques (si/no)

xxii. Sense cap tractament cardiològic (si/no)

xxiii. Altres tractaments farmacològics (si/no)

- f. Història cardiològica
 - i. Edema agut de pulmó (EAP)/ insuficiència cardíaca congestiva (ICC)/ insuficiència cardíaca (IC), previs:
 - 1. Cap
 - 2. 1
 - 3. 2 o més
 - ii. Número de infarts aguts de miocardi (IAM) previs:
 - 1. Cap
 - 2. 1
 - 3. 2 o més
 - iii. Intervencions cardiològiques percutànies terapèutiques prèvies (si/no)
- g. Tipus de tractament decidit en sessió mèdico-quirúrgica:
 - i. Tractament mèdic pal·liatiu
 - ii. Tractament quirúrgic convencional
 - iii. Tractament intervencionista alternatiu (TAVI)
 - iv. Cap tractament, es tracta d'un control
- h. Situació clínica cardiològica:
 - i. Ritme cardíac:
 - 1. Ritme sinusal
 - 2. Fibril·lació/flutter auricular
 - 3. Marcapàs
 - 4. Altres
 - ii. Angina (actual):
 - a. CCS 1

b. CCS 2

c. CCS 3

d. CCS 4

CCS (Canadian Cardiovascular Society): Classificació funcional de l'angina.⁽¹⁷³⁾

iii. Dispnea (actual):

a. NYHA I

b. NYHA II

c. NYHA III

d. NYHA IV

NYHA (New York Heart Association): Classificació clínica funcional.

Font original.⁽¹⁷⁴⁾

i. Antecedents patològics:

i. Nefrològics (insuficiència renal crònica) (si/no):

ii. Respiratoris:

1. No

2. MPOC en tractament broncodilatador o corticoide

3. Altres

iii. Neurològics:

1. No

2. AVC (accident vascular cerebral)

3. AIT (accident isquèmic transitori)

4. Altres

iv. Arteriopatia extra-cardíaca:

1. Estenosi Carotídia (si/no):

2. Perifèrica (si/no):

- v. Endocrinològics (si/no)
 - 1. Hipotiroïdisme (si/no)
 - 2. Hipertiroïdisme (si/no)
 - 3. Altres antecedents endocrins (si/no)
- vi. Digestius (si/no)
- vii. Mobilitat molt reduïda (si/no)
- viii. Antecedent de neoplàsia maligna (si/no)

7.1.1. Variables comunes a casos i controls del subestudi de polimorfismes genètics

A. Polimorfismes genètics analitzats, en casos i controls:

- a. rs1042636 (del gen del receptor sensor de calci, localitzat al cromosoma 3)
- b. rs10455872 (del gen de la lipoproteïna A, localitzat al cromosoma 6)
- c. rs13290979 (del gen NOTCH1, localitzat al cromosoma 9)
- d. rs13415097 (del gen IL-1F9 , localitzat al cromosoma 2)
- e. rs1544410 (gen receptor Vitamina D, localitzat al cromosoma 12)
- f. rs17659543 (del gen IL-1F9, localitzat al cromosoma 2)
- g. rs1800795 (del gen de l'IL-6, localitzat al cromosoma 7)
- h. rs1800872 (del gen de l'IL-10, localitzat al cromosoma 1)
- i. rs1801726 (del gen del receptor sensor de calci, localitzat al cromosoma 3)
- j. rs61751489 (del gen NOTCH1, localitzat al cromosoma 9)

- k. rs61751543 (del gen NOTCH1, localitzat al cromosoma 9)
 - l. rs6254 (del gen de la hormona PTH, localitzat al cromosoma 11)
 - m. rs6725189 (del gen de l'apolipoproteïna B, localitzat al cromosoma 2)
- B. Combinació d'al·lels possibles per cada polimorfisme (un al·lel per cadascun dels dos cromosomes):
- a. rs1042636: AA, AG, GG (al·lel freqüent: A; al·lel rar: G; homozigot al·lel freqüent: AA; heterozigot: AG; homozigot al·lel rar: GG)
 - b. rs10455872: AA, AG, GG (al·lel freqüent: A; al·lel rar: G; homozigot al·lel freqüent: AA; heterozigot: AG; homozigot al·lel rar: GG)
 - c. rs13290979: AA, AG, GG (al·lel freqüent: A; al·lel rar: G; homozigot al·lel freqüent: AA; heterozigot: AG; homozigot al·lel rar: GG)
 - d. rs13415097: TT, CT, CC (al·lel freqüent: T; al·lel rar: C; homozigot al·lel freqüent: TT; heterozigot: CT; homozigot al·lel rar: CC)
 - e. rs1544410: CC, CT, TT (al·lel freqüent: C; al·lel rar: T; homozigot al·lel freqüent: CC; heterozigot: CT; homozigot al·lel rar: TT)
 - f. rs17659543: CC, CT, TT (al·lel freqüent: C; al·lel rar: T; homozigot al·lel freqüent: CC; heterozigot: CT; homozigot al·lel rar: TT)
 - g. rs1800795: GG, CG, CC (al·lel freqüent: G; al·lel rar: C; homozigot al·lel freqüent: GG; heterozigot: CG; homozigot al·lel rar: CC)

- h. rs1800872: GG, GT, TT (al·lel freqüent: G; al·lel rar: T; homozigot al·lel freqüent: GG; heterozigot: GT; homozigot al·lel rar: TT)
- i. rs1801726: CC, CG, GG (al·lel freqüent: C; al·lel rar: G; homozigot al·lel freqüent: CC; heterozigot: CG; homozigot al·lel rar: GG)
- j. rs61751489: CC, CT, TT (al·lel freqüent: C; al·lel rar: T; homozigot al·lel freqüent: CC; heterozigot: CT; homozigot al·lel rar: TT)
- k. rs61751543: CC, CT, TT (al·lel freqüent: C; al·lel rar: T; homozigot al·lel freqüent: CC; heterozigot: CT; homozigot al·lel rar: TT)
- l. rs6254: CC, CT, TT (al·lel freqüent: C; al·lel rar: T; homozigot al·lel freqüent: CC; heterozigot: CT; homozigot rar: TT)
- m. rs6725189: GG, GT, TT (al·lel freqüent: G; al·lel rar: T; homozigot al·lel freqüent: GG; heterozigot: GT; homozigot al·lel rar: TT)

7.2. Variables exclusives dels casos

- A. Variables preoperatòries (en els casos en els que es va indicar SVA o TAVI)
 - a. Cribratge de fragilitat (5-meter gait speed test) (Si/No)
 - i. Si Fragilitat (5-meter gait speed test > 6 segons)
 - ii. No fragilitat (5-meter gait speed test ≤ 6 segons)
 - b. Cribratge de fragilitat (5-meter gait speed test) (temps en segons)
- B. Variables operatòries (en els casos en els que es va realitzar SVA o TAVI)
 - a. Data de la intervenció (dd/mm/aaaa)
 - b. Prioritat en el moment de la indicació quirúrgica:
 - i. Electiva

- ii. Preferent
 - iii. Urgent
 - c. Raó de la urgència (exclou pacients electius)
 - i. Anatòmica (gradient mig >60 mm Hg, Àrea valvular $<0,6$ cm², velocitat màxima $>5,0$ m/s)
 - ii. EAP / ICC/ IC
 - iii. Angina inestable o empitjorament angina/ isquèmia en curs
 - iv. Síncope
 - v. Altres
 - d. Cirurgies cardíaques prèvies (reintervenció) (Si/No)
 - e. Destinació a l'alta, si procedeix la pregunta:
 - i. No aplicable, pacient mort
 - ii. Domicili particular
 - iii. Centre socio-sanitari o de convallescència
 - iv. Altre hospital
 - f. Situació vital a l'alta, si procedeix la pregunta:
 - i. Pacient viu
 - ii. Pacient mort
- C. Variables extretes del Registre prospectiu del Servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida dels pacients presentats a la sessió medico-quirúrgica conjunta dels Serveis de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida i de Cirurgia Cardíaca de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona (registre parcialment modificat a posteriori per adaptar-lo a l'estudi de l'estenosi aòrtica)
- a. Patologia vàlvula aòrtica greu:

- i. Estenosi aòrtica greu
 - ii. Doble lesió aòrtica (amb EA greu)
- b. Patologia mitral quirúrgica associada (si/no)
- c. Patologia de la artèria aorta associada (si/no)
- d. Altres patologies cardíaques associades (si/no)
- e. Malaltia coronària associada (si/no)
- f. Fracció d'ejecció del VE (%)
 - i. Sense disfunció greu del VE (FE \geq 30%)
 - ii. Disfunció greu del VE (FE <30 %)
- g. Escales de risc EuroSCORE (valors)
 - i. EuroSCORE I (número)
 - ii. EuroSCORE logístic (%)
 - iii. EuroSCORE II (%)
- h. Rebutjat per a intervenció, si procedeix pregunta (motiu):
 - i. Aorta en porcellana (si/no)
 - ii. Comorbiditat (si/no)
 - iii. Rebuig del propi pacient (si/no)
- i. Ingressos intercurrents previs a intervenció, si procedeix pregunta (si/no)

- j. Avançament data intervenció, si procedeix pregunta (si/no)
- k. Èxitus previ a la intervenció, si procedeix pregunta (si/no)
- l. Intervenció realitzada, si procedeix pregunta (si/no)
- m. Temps llista d'espera (des de sessió medico-quirúrgica fins intervenció) en setmanes, si procedeix pregunta (si/no)
- n. Tipus de pròtesi aòrtica implantada, en intervinguts: Biològica/
Mecànica
- o. Cirurgia mitral associada amb implantació de pròtesi, en operats (si/no)
- p. Cirurgia coronària associada, en operats (si/no)
- q. Pròtesi vascular en aorta ascendent, en operats (si/no)
- r. Anul·loplàstia tricúspide associada, en operats (si/no)
- s. Alta registrada, si procedeix la pregunta (si/no)
- t. Temps des de la intervenció a l'alta, si procedeix (si/no)
- u. Èxitus en el primer mes després de la intervenció (si/no)
- v. Èxitus registrat durant el seguiment (si/no)
- w. Viu als 6 mesos (si/no)
- x. Viu als 12 mesos (si/no/ no es sap o NS)
- y. Viu als 24 mesos (si/no/NS)
- z. Viu als 36 mesos (si/no/NS)

8. Aspectes ètics i consentiment informat

Es va demanar la participació dels pacients després de l'obtenció explícita del seu consentiment informat.

Les dades de l'estudi s'han usat exclusivament per avaluar les hipòtesis i objectius plantejats. Altrament l'estudi no va comportar cap intervenció addicional a l'assistència habitual dels pacients ni cap interferència en les decisions clíniques.

La recollida de dades, l'enregistrament i el seu anàlisi es van fer seguint de forma estricta la normativa vigent (*Ley Orgánica 15/1995, de protección de Datos de Carácter Personal; Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; Ley 14/2007 de investigación biomédica*). Un cop recollides les dades es van codificar per assegurar l'absoluta confidencialitat. De forma que a cada participant se li va assignar un codi específic únic que tenia una clau de connexió en mans de l'investigador; el qual es va comprometre a protegir-lo i guardar el secret segons dicta la llei en relació a que la preservació de les dades d'identificació personal del individu han de mantenir-se separades de les dades de caràcter clínic-assistencial.

D'altra banda, cal dir que es van obtenir legalment les corresponents llicències dels qüestionaris SF-12 i EuroQol 5D-5L. De manera que es va arribar a un acord per una llicència gratuïta (no comercial) del SF-12 amb número de llicència QM021812 i es va registrar l'estudi en la pàgina web de l'EuroQol Foundation Group amb l'ID 3861 per tal de poder administrar de forma gratuïta l'EuroQol 5D-5L en format paper als pacients d'aquest estudi.

8.1. Aspectes ètics del subestudi genètic

A tots els participants (casos i controls) de l'estudi principal també se'ls va demanar la seva participació en el subestudi genètic mitjançant l'obtenció explícita del seu consentiment informat, específic per aquest subestudi (veure l'annex).

De forma anàloga a l'estudi principal, les dades d'aquest subestudi es van utilitzar exclusivament per avaluar les hipòtesis i objectius plantejats. Altrament el subestudi, a banda de l'extracció d'una petita mostra de sang (tub d'EDTA de 6 mL), no va comportar cap intervenció addicional a l'assistència habitual dels pacients ni cap interferència en les decisions clíniques.

L'extracció i processament de les mostres sanguínies, la recollida de les dades genètiques, l'enregistrament i el seu anàlisi es van fer seguint de forma estricta la normativa vigent (*Ley Orgánica 15/1995, de protección de Datos de Carácter Personal; Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; Ley 14/2007 de investigación biomédica*). Un cop recollides les mostres sanguínies es van codificar per assegurar l'absoluta confidencialitat. De forma que a cada mostra se li va assignar un codi específic únic que tenia una clau de connexió en mans de l'investigador; el qual es va comprometre a protegir-lo i guardar el secret segons dicta la llei en relació a que la preservació de les dades d'identificació personal del individu han de mantenir-se separades de les dades de caràcter clínic-assistencial.

9. Mida de la mostra

L'estudi es va realitzar des de l'11 de febrer de 2014 al 14 de Juny de 2016 i es va demanar participació a tots els malalts amb EA greu que de forma consecutiva es van valorar mensualment a l'HUAVLL per a eventual intervenció quirúrgica a l'HUVH. Cada vegada que es va seleccionar un cas es van seleccionar d'1 a 3 controls aparellats per edat i gènere, del mateix CAP o ABS del cas (la inclusió de controls va finalitzar el 11 d'Abril de 2018). Amb aquest sistema s'esperaven seleccionar 100 casos i 300 controls.

Amb aquest nombre de pacients, la precisió de les estimacions de la prevalença dels diferents factors per casos i controls es va calcular (amb un risc $\alpha=0,05$ i la prevalença més desfavorable del 50%) com:

Casos

$$n = z^2_{\alpha} \cdot p \cdot q / e^2; e = \sqrt{1,962 \cdot p \cdot q / n}; e = \sqrt{3,84 \cdot 0,5 \cdot 0,5 / 100} = 0,097; e \pm 9,7\%$$

Controls

$$n = z^2_{\alpha} \cdot p \cdot q / e^2; e = \sqrt{1,962 \cdot p \cdot q / n}; e = \sqrt{3,84 \cdot 0,5 \cdot 0,5 / 300} = 0,056; e \pm 5,6\%$$

El nombre de pacients de la mostra en cada grup (casos i controls) per a detectar una OR a partir de 2,5 es va calcular (amb un risc $\alpha=0,05$ i un $\beta=0,10$) a partir de: $P_2 = (P_1 \cdot OR) / [1 + P_1 \cdot (OR - 1)]$

Per una P_1 esperada de 0,50 es va estimar que serien necessaris 87 casos i 261 controls per a detectar una OR de 2,5 o superior.

Per tant a partir de 100 casos i 300 controls, l'estudi va tenir la suficient

potència com per detectar odds ratio (*OR*) de 2,5 a partir de la situació més desfavorable ($P_1=0,50$).

10. Anàlisi de les dades

Es va realitzar una anàlisi en quatre etapes. En primer lloc es va realitzar una anàlisi descriptiva de la sèrie de casos d'EA greu. Les variables contínues es van caracteritzar amb la mitjana i la desviació típica, i les categòriques mitjançant freqüències absolutes i relatives. En segon lloc es va realitzar una anàlisi bivariada de l'estudi de casos i controls. En tercer lloc es van construir models de regressió logística múltiple per estudiar factors de risc cardiovasculars, comorbiditats i puntuació dels tests de qualitat de vida associats al risc d'EA greu. En quart lloc es van construir models de regressió logística per estudiar la possible implicació de determinats polimorfismes genètics al risc d'EA greu.

10.1 Anàlisi descriptiva de la sèrie de casos d'estenosi aòrtica.

Es va realitzar una anàlisi univariada de la sèrie de pacients amb EA greu. Es van caracteritzar i comparar el subgrup de pacients amb EA greu que va rebre tractament quirúrgic en comparació als que van rebre tractament TAVI i els que van rebre únicament tractament mèdic. L'existència de diferències entre aquests tres grups de pacients per variables qualitatives es van estudiar amb la prova de χ^2 o la prova exacta de Fisher i per les variables quantitatives es van determinar amb la prova t de Student o Kruskal Wallis. En els dos casos es va acceptar un nivell de significació estadística $p < 0,05$.

El risc de mortalitat quirúrgica (mortalitat a un mes de la intervenció) dels casos amb EA greu sotmesos a cirurgia de SVA es va estimar utilitzant tres escales de risc quirúrgic: l'EuroSCORE, l'EuroSCORE logístic i l'EuroSCORE II. A més, es van avaluar els resultats dels casos del subgrup de pacients amb EAo greu

que van rebre tractament quirúrgic a partir de la diferència entre la mortalitat observada (mortalitat a un mes de la intervenció) amb la mortalitat esperada (segons les diferents escales de risc quirúrgic). L'eventual existència de diferències entre la mortalitat observada i l'esperada (amb cadascuna de les tres escales de risc quirúrgic), es va estudiar mitjançant la prova t de Student per cohorts aparellades.

10.2 Anàlisi bivariada de l'estudi de casos i controls

Es van estudiar l'associació estadística de la variable dependent (cas/control) amb les variables qualitatives independents amb la prova de χ^2 o el test exacte de Fisher, i per a les variables quantitatives independents, la t de Student o la prova no paramètrica de Mann-Whitney en cas de no acomplir la hipòtesi de normalitat. En els dos casos també es va acceptar un nivell de significació estadística $p < 0,05$.

La força de l'associació dels FRCV, comorbiditats i test de qualitat de vida amb la variable dependent (cas/control) es va estudiar amb l'*odds ratio* crua (*ORc*) amb el seu interval de confiança (IC) del 95%.

10.3 Models de regressió logística de factors de risc cardiovasculars, comorbiditats i qualitat de vida associats a l'estenosi aòrtica.

La implicació independent de cada factor al risc de ser cas es va estimar mitjançant *odds ratio* ajustades (*ORa*) a través de models de regressió logística en la qual la variable dependent va ser cas/control i les independents els diferents factors de risc, les comorbiditats o el resultat dels tests de qualitat de vida. Es van construir quatre tipus de model: (i) model de regressió logística

múltiple de FRCV, (ii) model de regressió logística múltiple de comorbiditats; (iii) model de regressió logística múltiple del conjunt de FRCV i comorbiditats; (iiii) model de regressió logística múltiple dels resultats del test de qualitat de visda EuroQol Q5D i S-12 ajustats per edat, sexe i els factors de risc i comorbiditats implicats en els models anteriors.

Per entrar en els models es van considerar les variables amb una associació inferior a un p valor $<0,2$ candidates. L'entrada de les variables candidates es va fer mitjançant un model de regressió logística a partir dels algorismes de selecció automàtica de variables cap endavant i cap endarrere. Un cop seleccionades les variables candidates es va ajustar novament el model provant aquells factors que quedaren en la zona límit del p valor $<0,1$. Es van estudiar les característiques de calibratge a partir del contrast de Hosmer & Lemeshow i el poder de discriminació (estadístic c del AUC). Es van provar efectes quadràtics de les variables numèriques i les possibles interaccions. Es va considerar un efecte com a significatiu si arribava a un p valor $<0,05$. Tots els càlculs es van realitzar amb el paquet estadístic SPSS 15.0 i R, fixant la significació al 0,05.

A més, es va estudiar la correlació entre les respostes de cada ítem de l'EuroQol 5D-5L i entre aquestes i l'EVA de l'EuroQol 5D-DL mitjançant el coeficient de correlació de Pearson.

10.4 Models de regressió logística dels polimorfismes genètics associats a l'estenosi aòrtica.

De forma similar la implicació independent de cada polimorfisme genètic al risc de ser cas es va estimar mitjançant l'*odds ratio* ajustades (*ORa*) a través de

models de regressió logística en els quals la variable depenent va ser cas/control i les independents els diferents polimorfismes genètics junt amb els FRCV i altres factors clínics.

Resultats

1. Descripció de la sèrie de pacients amb estenosi aòrtica greu

Entre l'11 de febrer de 2014 i el 14 de Juny de 2016 es van incloure en l'estudi 102 casos. Aquests casos consecutius van ser pacients majors de 65 anys de les comarques de Lleida que en sessió mèdico-quirúrgica, realitzada periòdicament cada 3-4 setmanes a l'HUAVLL, es va considerar que tenien una EA greu amb indicació quirúrgica formal amb independència de què finalment es decidís o no la seva intervenció quirúrgica.

En el 76,5% del casos es va decidir realitzar tractament quirúrgic, en el 7,8% dels casos es va resoldre -una vegada descartada l'opció quirúrgica- que eren tributaris de TAVI, i en el 15,7% restant es va convenir que només eren tributaris de tractament mèdic. De manera que entre els pacients en què es va decidir algun tipus d'intervenció, és a dir en 86 dels 102 casos, el 90,7% es va considerar tributari de cirurgia de SVA convencional (78 pacients) i el 9,3% es va concloure que la TAVI era la millor opció terapèutica (8 pacients). (Figures 1 i 2)

L'edat mitjana dels casos va ser de $77,6 \pm 5,4$ anys. Tanmateix, es van trobar diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) en quant a l'edat entre els grups de tractament dels casos (cirurgia convencional, TAVI i tractament mèdic); de manera que els pacients del grup Cirurgia van mostrar una edat mitjana de $76,3 \pm 5,1$, els casos del grup TAVI una edat mitjana de $78,3 \pm 4,5$ i els casos del grup de tractament mèdic una edat

mitjana de $83,5 \pm 2,6$. En quant a la resta de variables antropomètriques, val a dir que el 38,3% dels casos van ser dones, el pes dels casos va ser de $77 \pm 12,9$ Kg (mitjana \pm DT) , la talla de $1,6 \pm 0,1$ m, l'IMC de $29 \pm 3,9$, el perímetre de la cintura de $107,1 \pm 8,6$ cm, l'ITB de $1,1 \pm 0,2$, la TAS de $130,1 \pm 19,3$ mm Hg, la TAD de $68 \pm 10,6$ mm Hg. No es van trobar diferències estadísticament significatives quant a aquestes variables antropomètriques entre els grups de tractament. Tanmateix, si consideràvem les variables categoritzades de l'IMC (normal, sobrepès i obesitat), obesitat central (si o no) i control tensional (si o no) no es van observar diferències estadísticament rellevants entre els grups de tractament. (Taula 1)

En referència a les diverses variables analítiques estudiades en els controls cal dir que els valors de colesterol total van ser de $174,2 \pm 42,1$ mg/dl, els de colesterol LDL de $101 \pm 35,1$ mg/dl, els de colesterol HDL de $51,1 \pm 17$ mg/dl, els de creatinina de $1,1 \pm 0,4$ mg/dl, els de calci de $9,3 \pm 0,4$ mg/dl, els d'hemoglobina de $13 \pm 1,8$ g/dl i els d'hematòcrit de $39,9 \pm 5,1$. Es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups Cirurgia, TAVI i Tractament Mèdic en quant a les xifres de colesterol total ($179,3 \pm 40,7$ mg/dl, $147,6 \pm 55,6$ mg/dl i $160,7 \pm 37,2$ mg/dl, respectivament; $p=0,047$), les xifres d'hemoglobina ($13,3 \pm 1,7$ mg/dl, $11,9 \pm 1,1$ mg/dl i $12,4 \pm 1,9$ mg/dl, respectivament; $p=0,017$), i els valors de l'hematòcrit ($40,5 \pm 5,37 \pm 4,4$ i $38 \pm 5,4$, respectivament; $p=0,033$). Quant als FRCV l'antecedent d'HTA es va demostrar en el 85,3% dels casos, el d'hipercolesterolèmia en el 71,6% dels casos, el de nivells de Colesterol-HDL baix en el 34,3% dels casos, el de diabetis en el 33,7% dels casos, el d'història familiar de

cardiopatia isquèmica en el 25% dels casos i el de tabaquisme en el 38,2% dels casos. D'aquests FRCV es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament Cirurgia, TAVI i Tractament Mèdic en la prevalença de diabetis (37,7%, 50% i 6,3 %, respectivament; $p=0,032$) i en la d'història familiar de cardiopatia isquèmica (0%, 0%, i 2%, respectivament; $p=0,013$). (Taula 2)

Pel que fa a la farmacoteràpia dels casos es va trobar una prevalença de tractament amb antidiabètics orals de 31,4%, d'insulina de 9,8%, d'IECA de 46,1%, d'ARA-II del 29,4%, d'antagonistes del calci de 18,6%, de beta-bloquejadors de 49%, d'antiarrítmics de 5,9%, de digoxina de 3,9%, d'estatines de 55,9%, de broncodilatadors de 21,6%, de corticoides sistèmics de 2%, de clopidogrel de 6,9%, d'altres antiplaquetaris de 30,4%, d'anticoagulants de 30,4%, de nitrats orals de 11,8%, de fàrmacs neurològics del 4,9%, d'altres tractaments farmacològics de 74,5% i d'absència de tractament farmacològic del 3,9%. A l'agrupar la farmacoteràpia del casos en famílies o grups farmacològics es va observar una prevalença de tractament amb antidiabètics en el 32,4% del casos, d'antihipertensius del 88,2% del casos, d'antiarrítmics del 9,8%, d'antiagregants plaquetaris del 36,3%, d'anticoagulants de 30,4%, de nitrats de 11,8%. Només van mostrar diferències estadísticament rellevants entre els grups de tractament (Cirurgia, TAVI i Tractament Mèdic) en la prevalença de tractament amb antidiabètics orals (34,6%, 50% i 6,3%, respectivament; $p=0,042$) i la del grup farmacològic d'antidiabètics (34,6%, 50% i 6,3%, respectivament; $p=0,037$). (Taules 3 i 4)

Referent a la història cardiològica prèvia dels casos cal assenyalar que el 92,2% dels casos no van referir o no es va registrar que haguessin patit mai un episodi d'EAP o ICC o IC. El 4% del casos va mostrar que havia presentat un episodi d'EAP o ICC o IC previ i el 2,9% dels casos dos o més d'aquests episodis. El 88% del casos no van mostrar haver patit mai un IAM, el 9,8% va presentar un únic IAM previ i el 3,9% dos o més IAM previs. El 82,4% del casos van mostrar l'antecedent d'intervencionisme cardiològic previ. No es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament en relació amb la història cardiològica prèvia. (Taula 5)

En relació amb la prevalença d'antecedents patològics (comorbiditats) entre els casos es va demostrar una prevalença d'antecedents nefrològics (insuficiència renal crònica) de 28,4%, de malaltia pulmonar obstructiva crònica de 18,6%, d'altres pneumopaties cròniques d'11,8%, d'accident isquèmic transitori (AIT) cerebral de 2%, d'AVC de 8,8%, d'altres patologies neurològiques cròniques de l'1%, d'antecedents patològics d'estenosi carotídia de 5,9%, d'arteriopatia perifèrica de 2,9%, d'antecedents patològics endocrins de 6,9% (hipotiroïdisme 3,9%, hipertiroïdisme d'1%, altres antecedents patològics endocrins 2%), d'antecedents digestius de 17,6%, de mobilitat molt reduïda de 3,9% i d'antecedents de neoplàsia maligna de 12,7%. No es van trobar diferències estadísticament significatives de prevalença de comorbiditats entre els grups de tractament (Cirurgia, TAVI i tractament mèdic); encara que gairebé es va arribar a la significació estadística ($p=0,052$) en els antecedents de neoplàsia maligna (9%, 37,5% i 18,8%, respectivament). (Taula 6)

Referent a la situació clínica cardiològica del casos el 27,5% van mostrar fibril·lació o aleteig auriculars, el 2% portaven implantat un marcapàs i l'1% van mostrar altres alteracions del ritme cardíac. A més la fracció d'ejecció del VE dels casos vas ser del $58,9 \pm 13,3\%$ amb disfunció greu del VE en el 4,9% del pacients, la prevalença de casos amb angina CCS 1, CCS 2, CCS 3, CCS >2 o CCS > 1 va ser de 73,5%, 19,6%, 6,9%, 6,9% i 26,5%, respectivament, i la prevalença de casos amb classe funcional NYHA I, NYHA II, NYHA III, NYHA IV, NYHA > II i NYHA > I va ser de 10,8%, 50%, 38,3%, 1%, 39,2% i 89,2%, respectivament. Tampoc es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament en relació a la situació cardiològica. (Taula 7)

Respecte als valors dels 5 ítems del qüestionari EQ 5D en els casos val a dir que es va representar amb un 1 l'absència del problema i amb un 5 que el problema estava molt present (ordre de gradació). L'EVA o puntuació global o sumària de salut estava ordenada des de 0 (pitjor qualitat de vida possible) a 100 (millor qualitat de vida possible) i també es va categoritzar en <50, 50-74 i 75-100. A més, es van calcular les utilitats del qüestionari EuroQol 5D-5L a partir de la versió espanyola d'equivalències entre les respostes als diferents ítems o preguntes i les utilitats. Val a dir que una utilitat igual a 1 es defineix com el millor estat de salut possible, una utilitat igual a 0 implica la mort, i que pot haver utilitats negatives que mostren estats de salut pitjors que la pròpia mort si totes les respostes a les qüestions o ítems obtenen la resposta més negativa, és a dir el valor 5. Els ítems mobilitat, cura personal, activitats, dolor i ansietat dels controls van mostrar els valors $2,4 \pm 1$; $1,6 \pm 0,9$; $2,3 \pm 1,1$; $2,3 \pm 1,1$; 2 ± 1 ,

respectivament. No es va trobar diferències significatives quant als valors dels ítems entre els grups de tractament dels casos. L'EVA dels casos va mostrar una puntuació de $55,8 \pm 17,6$ (EVA <50 en 1,1% dels casos, EVA 50-74 en 78,7% dels casos i EVA 75-100 en 20,2% dels casos) sense mostrar diferències estadísticament rellevant entre els grups de tractament. Les utilitats de l'EuroQol 5D-5L dels controls van mostrar una mitjana de $0,7 \pm 0,2$ i una mediana de 0,69 [0,52 - 0,83] però tampoc es van trobar diferències estadísticament rellevants entre els grups de tractament dels casos. (Taula 8)

Pel que respecta al qüestionari de qualitat de vida SF-12 val a dir que el resultat de les respostes del qüestionari s'ha d'interpretar amb relació amb l'enunciat de cadascun dels ítems i que té poca importància l'avaluació de cada pregunta de forma aïllada. De fet el que té més rellevància és la valoració de les dimensions físiques i mentals a través del càlcul dels components sumaris físic (PCS) i mental (MCS) mitjançant un algoritme a partir de les respostes a cadascun dels ítems o qüestions. No és van trobar diferències estadísticament significatives en relació als valors atorgats a les respostes a cadascun dels ítems entre els grups de tractament dels casos. D'altra banda, els components sumaris físic i mental dels casos van mostrar un valor de $34 \pm 7,9$ i $39,9 \pm 9,1$; respectivament. A més, tampoc no es van demostrar diferències significatives en els components sumaris entre els grups de tractament dels casos. (Taules 9 i 10)

En el 61,8% dels casos es va observar una EA greu pura i el 38,2% una EA greu amb un grau d'insuficiència aòrtica major que mínima o lleu (doble lesió aòrtica). D'altra banda es va trobar que hi havia patologia valvular

mitral amb criteris quirúrgics (en el contexte clínic dels casos amb EA greu) en el 15,7% dels casos, que hi havia patologia important de la aorta associada en el 4,9% dels casos i que s'associaven altres patologies cardíaques significatives en el 12,7% del casos i que es va trobar malaltia coronària significativa en el 28,4% dels casos. En la comparativa entre els grups de tractament dels casos es van trobar diferències significatives quant a la prevalença de patologia mitral quirúrgica associada (11,5% en grup Cirurgia, 12,5% en grup TAVI i 37,5% en grup tractament mèdic; $p=0,033$). (Taula 11)

Referent al càlcul del risc quirúrgic en cadascun dels casos segons les diferents escales de risc EuroSCORE, val a dir que la mitjana dels valors de l'EuroSCORE I va ser de $8 \pm 2,3$, de $12,3 \pm 11,5$ en l'EuroSCORE I logístic i de $4,4 \pm 4,9$ en l'EuroSCORE II. Es van trobar diferències estadísticament significatives entre els diferents grups de tractament en els valors mitjans de l'EuroSCORE I ($7,8 \pm 2,3$ en grup Cirurgia, $8,1 \pm 2,4$ en grup TAVI i $9,3 \pm 1,6$ en grup Tractament Mèdic; $p=0,018$) i els valors mitjans de l'EuroSCORE I logístic ($11,1 \pm 10,9$ en grup Cirurgia, $18,4 \pm 19,8$ en grup TAVI i $15,2 \pm 8$ en grup Tractament Mèdic; $p=0,019$) però no en els de l'EuroSCORE II. El cribatge de fragilitat en els casos mitjançant el test de fragilitat *5-meter gait speed test* va mostrar que el 76,3% del casos mostrava fragilitat (definida com a temps de realització del test de fragilitat *5-meter gait speed test* superior a 6 segons) amb un temps mitjà de realització del temps de fragilitat de $10 \pm 11,1$ segons. Entre els grups de tractament no es van trobar diferències estadísticament significatives quant a la prevalença de fragilitat segons el *5-meter gait speed test* (freqüència

relativa de fragilitat de 0,758 en el grup Cirurgia, de 0,6667 en el grup TAVI i 0,8333 en el grup Tractament Mèdic) ni en el temps mitjà de realització d'aquest test. (Taula 12 i Figura 3)

Pel que fa a les decisions terapèutiques adoptades cal dir que dels 102 casos d'EA greu quirúrgica inclosos en l'estudi 78 casos (76,47% del total de casos) van ser acceptats per a Cirurgia convencional de SVA i 24 casos (23,53% del total de casos) van ser rebutjats per a Cirurgia convencional. Entre els casos rebutjats per a Cirurgia convencional 8 casos van ser considerats i acceptats per a TAVI (7,84% del total de casos i 33,33% dels casos rebutjats per a Cirurgia convencional) i els 16 casos restants (15,69% del total de casos i 66,66% dels casos rebutjats per a Cirurgia convencional) van ser exclusivament tributaris de tractament mèdic. Entre els 78 casos del grup Cirurgia es van arribar a operar 76 casos (97,44% dels casos del grup Cirurgia) perquè 2 casos van morir en llista d'espera quirúrgica. En 6 dels 8 casos del grup TAVI (75% dels casos del grup TAVI) es va implantar una vàlvula aòrtica mitjançant TAVI i en 2 dels casos no es va poder implantar perquè els pacients van morir en llista de espera de TAVI (25% dels casos del grup TAVI). (Figura 4)

Tenint en compte que els pacients rebutjats per a Cirurgia poden ser rebutjats per més d'un únic motiu, val a dir que en el 20,83% dels casos van ser rebutjats per la presència d'aorta en porcellana, el 87,5% per comorbiditat greu i el 16,67% per decisió del propi pacient. Dels pacients tributaris de TAVI el 50% (4 casos) tenien la presència d'aorta en porcellana com a causa de rebuig i el 100% (8 casos) tenien al menys una comorbiditat greu. Entre els pacients del grup Tractament Mèdic la causa de rebuig per a

Cirurgia convencional va ser la objectivació d'aorta en porcellana en el 6,3% dels casos, la demostració de comorbiditat greu en el 81,3% dels casos i la decisió del propi pacient en el 25% dels casos. Es van trobar diferències estadísticament significatives en la prevalença d'aorta en porcellana com a causa de rebuig de Cirurgia entre el grup TAVI i el grup Tractament Mèdic (50% versus 6,3%, $p=0,028$). (Taula 13)

Dels casos acceptats per a intervenció (Cirurgia o TAVI) i finalment intervinguts, és a dir acceptats per a Cirurgia convencional o remesos a TAVI, el 15,9%, el 36,6% i el 47,6% van ser considerats urgents, electius o preferents quant al grau d'urgència de la intervenció, respectivament. D'altra banda, no es van trobar diferències significatives en el grau d'urgència d'intervenció entre el grup Cirurgia i el grup TAVI (intervingut o només acceptat per intervenció). La raó de la urgència (urgent o preferent) en els casos intervinguts (grup Cirurgia més grup TAVI) va ser anatòmica, EAP/ICC/ICC, angina, síncope o altres en el 19,2%, 48,1%, 15,4%, 9,6% i 7,7% dels casos; sense trobar-se diferències estadísticament significatives entre els grups d'intervenció. (Taula 13)

Entre els pacients assignats als grup d'intervenció (grup Cirurgia i grup TAVI) el 10,5% van ser ingressats de forma intercurrent abans de la cirurgia o de l'èxitus (en el cas dels morts en llista d'espera) però sense trobar-se diferències estadísticament rellevants entre el grups Cirurgia i TAVI. L'avançament de la data d'intervenció va donar-se en el 5,8% dels casos dels grups d'intervenció sense demostrar-se cap diferència estadísticament significativa entre els grups. (Taula 14)

L'èxitus previ a la intervenció en el grup de casos per a intervenció (grup Cirurgia i grup TAVI) va ser d'un 3,9% però entre els dos grups d'intervenció es van trobar diferències estadísticament significatives (2,6% versus 25%, $p=0,004$). (Taula 14)

Es van intervenir el 97,4% dels casos del grup Cirurgia i el 75% dels casos del grup TAVI amb diferències estadísticament rellevants entre ambdós grups ($p=0,004$). A més, el temps mitjà per a la intervenció dels casos dels grups d'intervenció (grups Cirurgia i TAVI) va ser de $12,3 \pm 12,6$ setmanes. Tanmateix, es van objectivar diferències estadísticament importants quant al temps en setmanes en llista d'espera entre els casos dels grup Cirurgia i del grup TAVI ($11,2 \pm 10,5$ setmanes versus $26,3 \pm 25,6$ setmanes, $p=0,049$). (Taula 14)

Es van arribar a intervenir el 95,3% dels casos assignats a algun dels grups d'intervenció (Cirurgia o TAVI) però es van trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups d'intervenció quant a la realització final de la intervenció amb implantació d'una pròtesi aòrtica (97,4% versus 75%, $p=0,004$). El 93,9% dels casos intervinguts van rebre la implantació d'una biopròtesi i només el 6,1% van rebre una pròtesi mecànica. En concret al 93,4% dels casos del grup Cirurgia i al 100% dels casos del grup TAVI intervinguts se'ls va implantar una biopròtesis i al 6,6% dels casos del grup Cirurgia se'ls va implantar una pròtesi mecànica. Sense trobar-se diferències estadísticament rellevants referent al tipus protètic entre grups ($p=0,517$). (Taules 14 i 15)

Els casos intervinguts mitjançant cirurgia van rebre una pròtesi mitral en un 6,6%, bypass coronari en un 17,1%, pròtesi vascular en aorta ascendent en un 3,9% i anul·loplàstia de la tricúspide en un 3,9%. (Taula 15)

Referent a altres variables de resultats val a dir que el temps mitjà entre la intervenció (cirurgia convencional o TAVI) i l'alta, és a dir el temps d'ingrés hospitalari en el Servei de Cirurgia Cardíaca de l'HUVH, va ser de $13,1 \pm 7,3$ dies i no es van trobar diferències estadísticament importants entre el grup Cirurgia convencional o el grup TAVI. (Taula 16)

La mortalitat dels casos des de la inclusió a l'estudi (èxits en el registre) i fins a un seguiment màxim de 36 mesos va ser del 24,5% (incloent els casos morts en llista d'espera d'intervenció). A més, es van trobar diferències estadísticament significatives quant a freqüència d'èxits en el registre entre els grups Cirurgia, TAVI i Tractament Mèdic (15,4% versus 25% versus 68,8%, respectivament; $p < 0,001$). (Taula 16)

Quant a la destinació dels casos dels grups d'intervenció (incloent els pacients morts en llista d'espera) cal dir que no es van trobar diferències estadísticament significatives entre els casos del grup Cirurgia i els casos del grup TAVI. De manera que van marxar a domicili després de la intervenció el 87% dels casos del grup Cirurgia i el 75% dels casos del grup TAVI. A més, van anar respectivament a algun altre hospital o a un centre sociosanitari el 3,9% o el 2,6% dels casos del grup Cirurgia, i cap dels pacients tractats mitjançant TAVI. Van cursar èxits en el registre el 5% dels casos del grup Cirurgia i el 25% dels casos de TAVI (incloent els pacients morts en llista d'espera). (Taula 16)

D'altra banda la mortalitat a 30 dies en els casos dels grups d'intervenció va ser del 3,7%, sense trobar-se diferències estadísticament rellevants entre el grup Cirurgia i el grup TAVI (3,9% versus 0%, $p=0,620$). (Taula 16)

Els resultats del tractament del grup Cirurgia, és a dir la taxa d'èxitus observat a 1 mes de la cirurgia del 3,95%, es van comparar amb les taxes d'èxitus esperades segons les diferents escales de risc EuroSCORE (EuroSCORE 7,75%, EuroSCORE logístic 10,79% i EuroSCORE II 4,50%). De forma que no es van trobar diferències estadísticament significatives entre la mortalitat observada en el grup Cirurgia i la mortalitat esperada segons les escales de risc EuroSCORE (diferència 3,80%; límit inferior - 8,23% i límit superior 0,64%; $p=0,052$) i EuroSCORE II (diferència 0,55%; límit inferior -5,17% i límit superior 4,06%; $p=0,812$). Tanmateix, si que es van trobar diferències significatives si la comparació dels resultats del grup Cirurgia es realitzava amb l'escala de risc EuroSCORE logístic (diferència 6,84%; límit inferior 11,78 i límit superior 1,91; $p=0,007$). De manera que es va observar un millor resultat quirúrgic observat respecte al previst segons l'escala EuroSCORE logístic. (Taula 17)

La variabilitat de la mortalitat observada en el grup Cirurgia i la variabilitat de la mortalitat esperada segons les diferents escales de risc es mostren de manera visual en un gràfics de barres d'error. (Figura 5)

En relació amb la supervivència dels casos a 6, 12, 24 i 36 mesos de seguiment des de la inclusió en l'estudi val a dir que no es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament quant a la supervivència acumulada a 6 mesos (89,7%, 100% i 87,5% dels

pacients vius segons els grups de tractament Cirurgia, TAVI i Tractament Mèdic).

Als 12 mesos si que es van trobar diferències de supervivència acumulada estadísticament rellevants entre els grups de tractament ($p=0,040$). De manera que 88,5%, el 75% i el 56,3% dels casos dels grups de tractament Cirurgia, TAVI i tractament mèdic es va trobar que estaven vius als 12 mesos i només no es coneixia la sort d'un dels casos del grup de tractament mèdic. Anàlogament es van trobar diferències de supervivència acumulada als 24 mesos de seguiment entre els diferents grups de tractament ($p=0,035$). Així que el 84,6%, el 75% i el 25% dels casos dels respectius grups de tractament van registrar-se com a vius i només no es coneixia si era viu o mort un cas del grup de Cirurgia i altres dos casos del grup de tractament mèdic. Com que només 44 dels 78 pacients del grup Cirurgia, 2 dels 8 pacients del grup TAVI i 15 dels 16 del grup Tractament Mèdic van arribar als 36 mesos de seguiment clínic, degut a que el seguiment clínic es va aturar abans dels 24 mesos d'incloure el darrer cas, els resultats comparatius de mortalitat a 36 mesos no resulten estadísticament significatius. Malgrat que clínicament si que persisteixen les diferències entre els grups de tractament de forma anàloga a la observada als 12 i 24 mesos de seguiment clínic. (Taula 18)

2. Anàlisi bivariada de l'estudi de casos i controls

Entre l'11 de febrer de 2014 i el 14 de Juny de 2016 es van incloure 102 casos en l'estudi. La inclusió a l'estudi dels 221 controls va finalitzar l'11 d'abril de 2018. Per cada cas es van incloure entre 1 i 3 controls, amb una mitjana de 2,17 controls per cada cas, aparellats per gènere i per edat (± 5 anys) i del mateix àmbit d'Atenció Primària de cadascun dels casos. El 21,57%, el 40,2% i el 38,24% dels casos van tenir 1, 2 o 3 controls aparellats, respectivament.

(Figures 6 i 7)

No es van trobar diferències significatives quant al gènere entre casos i controls de forma que hi havia 131 dones que representaven el 40,6% de la mostra.

(Taula 19 i Figura 8)

L'edat mitjana dels casos va ser de 77,6 anys i de 75,5 anys en els controls; trobant-se diferències estadístiques significatives ($p=0,003$). Si agrupem als pacients en grups d'edat de 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 o 85 o més anys, es mantenen les diferències estadístiques entre ambdós grups ($p=0,003$), també si agrupem els pacients en dos grups d'edat, de 65-75 anys i > 75 anys ($p=0,001$). De totes formes donat que l'aparellament per edat va ser de ± 5 anys, la diferència de 2,1 anys entre els casos i controls no sembla clínicament rellevant malgrat si ho sigui estadísticament. (Taula 19 i 20 i Figura 9)

Respecte a les variables antropomètriques val a dir que el pes mitjà que es va situar en 75,4 Kg i l'alçada mitjana que va ser de 1,6 metres (i per tant l'IMC mitjà va ser de 28,6 Kg/m²) no van ser estadísticament diferents entre els casos i els controls; encara que l'IMC mitjà va ser quelcom superior en els casos. A més, tant els casos com el controls van tenir de mitjana un grau elevat de

sobrepès o obesitat; de forma que només el 18,2 % dels casos i un 20,9% dels controls van presentar un IMC <25 kg/m² (pes normal, segons l'IMC categoritzat), sense diferències entre els dos grups. El perímetre abdominal o perímetre de la cintura es va trobar que era estadísticament superior ($p=0,003$) entre els casos ($107 \pm 8,6$ cm) que entre els controls ($102,9 \pm 11$ cm). De forma que es van trobar diferències estadísticament significatives ($p=0,024$) quant a la presència d'obesitat central entre el grup de casos (83,3%) i el grup de controls (67,3 %). D'altra banda, no es van trobar diferències estadísticament rellevants entre casos i controls en quant al valor de l'ITB (mitjana d' $1,1 \pm 0,2$ tant en casos com en controls) o a la presència o no d'un ITB patològic $<0,9$ (8,9% del casos i 15,2% dels controls). Les tensions arterials registrades, tant sistòlica com diastòlica, van ser inferiors entre els casos que entre els controls (diferències estadísticament significatives entre la TAS dels casos amb mitjana de $130,1 \pm 19,3$ mm Hg i la TAS dels controls amb mitjana de $136,6 \pm 13,1$ mm Hg, $p=002$; i entre la TAD dels casos amb mitjana de $68 \pm 10,6$ mm Hg i la TAD dels controls amb mitjana de $75,2 \pm 10,1$ mm Hg, $p<0,001$) i el bon control tensional, definit com a TAS ≤ 140 mm Hg o TAD ≤ 90 mm Hg, va ser superior entre els casos respecte dels controls (55,7% versus 38%, $p=0,004$). (Taules 21 i 22 i Figures 10 a 16)

Entre les variables analítiques analitzades es van trobar diferències estadístiques amb nivells superiors de Colesterol total ($p=001$) i de Colesterol-LDL ($p=003$) i amb nivells inferiors de Colesterol-HDL ($p=004$) entre els controls respecte als casos; de manera que els casos (colesterol total $174,2 \pm 42,1$ mg/dL, colesterol LDL $101 \pm 35,1$ mg/dL, colesterol HDL $51,1 \pm 17$ mg/dL) van presentar un millor perfil lipídic que els controls (Colesterol total $189,7 \pm 37$

mg/dL, Colesterol-LDL $111,9 \pm 29,4$ mg/dL, Colesterol-HDL $54,9 \pm 13,9$ mg/dL). També es van trobar diferències estadísticament rellevants en relació als nivells sanguinis de creatinina amb valors més elevats entre els casos que entre els controls ($1,1 \pm 0,4$ mg/dL versus $1 \pm 0,3$ mgr/dL; $p=0,014$). Els nivells de calci no van ser estadísticament diferents entre casos i controls. D'altra banda, tant l'hemoglobina com l'hematòcrit es van trobar que eren inferiors, de forma estadísticament rellevant ($p<0,001$ i $p<0,001$, respectivament), entre els casos comparat als controls. De forma que la prevalença d'anèmia (definida com hemoglobina <13 g/dL en homes i hemoglobina <12 g/dL en dones) va ser significativament major entre els casos que entre els controls (37,3% versus 13,3%; $p<0,001$). (Taula 23 i figures 11 a 17)

En relació al consum de tabac (tabaquisme actual o previ) com a FRCV es van observar diferències rellevants des del punt de vista estadístic ($p=0,020$) quant a la prevalença en casos (38,2%) en comparació a la prevalença en controls (25,4%). Els casos respecte als controls van tenir significativament més antecedents d'HTA (85,3% versus 70,3%; $p=0,004$), hipercolesterolèmia (71,6 versus 51,2; $p=0,001$), i nivells de colesterol-HDL baix (34,3% versus 19,1%, $p=0,003$). D'altra banda, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre casos i controls quant a la prevalença d'obesitat (43,1% versus 34%, $p=0,116$), diabetis (33,7% versus 28,8%, $p=0,383$) i història familiar de cardiopatia isquèmica documentada (8,1% versus 8,4%, $p=0,833$).

(Taula 24 i Figures 18 a 22)

Els casos van ser tractats farmacològicament amb prevalença significativament major que els controls amb antidiabètics orals, ARA II, beta-bloquejadors, antiarítmics, diürètics, estatines, clopidogrel, anticoagulants orals, nitrats i altres

fàrmacs. A més, una vegada es van agrupar els tractaments per famílies farmacològiques en antidiabètics (antidiabètics orals més insulina), antihipertensius (IECA, ARA-II, antagonistes del calci i beta-bloquejadors), antiarítmics (antiarítmics i digoxina), antiplaquetaris (clopidogrel i altres antiplaquetaris), anticoagulants (anticoagulants orals i heparina), i nitrats (nitrats i nitroglicerina ev) es van seguir determinant diferències estadísticament significatives per cadascuna de les famílies de fàrmacs en quant a una major prevalença de tractament farmacològic entre els casos respecte dels controls ($p < 0,05$). (Taules 25 i 26)

Entre els casos va haver més antecedents d'història cardiològica de forma que els casos en comparació amb els controls van tenir més freqüència d'algun episodi previ d'EAP, ICC o IC ($p=0,016$), d'IAM ($p<0,001$) i d'intervencionisme cardiològic previ ($p<0,001$). (Taula 27)

En relació als antecedents patològics i les comorbiditats val a dir que els casos respecte dels controls van mostrar un major percentatge d'antecedents d'insuficiència renal crònica (28,4% vs. 8,1%, $p<0,001$) i d'antecedents de patologia respiratòria crònica; de manera que dels casos el 18,6% van tenir l'antecedent de MPOC amb tractament broncodilatador o corticoide i el 11,8% l'antecedent d'altres patologies respiratòries i aquest percentatges van ser superiors als dels controls (11,9% i 7,6%, respectivament) de forma estadísticament significativa ($p=0,049$). A més, el ritme cardíac sinusal normal va ser significativament més freqüent entre els controls que entre els casos (90% vs. 69,6%, $p<0,001$). També es va observar una major prevalença d'AVC i d'arteriopatia carotídia (estenosi carotídia) entre els casos comparats als controls (8,8% vs. 2,4% i 5,9% vs. 0,5%, respectivament). De la mateixa

manera, es van determinar diferències estadísticament significatives quant a una menor mobilitat reduïda entre els casos en comparació amb els controls (3,9% vs. 12,4%, $p=0,017$). Tanmateix, no es van trobar diferències estadísticament rellevants entre casos i controls en quant als antecedents d'arteriopatia perifèrica, patologia endocrina o digestiva, i neoplàsia maligna. (Taula 28)

Pel que fa a la situació clínica cardiològica, l'angina d'esforç amb una classe funcional de grau superior a 1 de la CCS, o sigui amb presència d'angina davant de qualsevol grau d'esforç i inclús de repòs, va ser més prevalent entre el casos que entre els controls (26,5% vs. 16,7%, $p=0,050$) i la dispnea es va presentar amb una classe funcional més elevada en els casos comparats als controls (NYHA CF III-IV: 39,3% vs. 7,7%, $p<0,001$). Així mateix, la major parts dels controls van presentar una classe funcional I de la NYHA (80,6%), en canvi només el 10,8% dels casos van presentar aquesta classe funcional tan bona (és a dir, amb absència de dispnea amb l'activitat quotidiana i ordinària); aquestes diferències en quant al grau de classe funcional de la dispnea segons la NYHA van ser estadísticament significatives ($p<0,001$). (Taula 29 i Figures 29 i 30)

Respecte al qüestionari de qualitat de vida associada a la salut EuroQol 5D-5L que es va administrar a la mostra de l'estudi es van determinar diferències estadísticament significatives entre els casos i els controls, en cadascuna de les 5 escales del qüestionari i també en la puntuació de salut sumària. De fet, es va registrar que els casos respecte als controls tenien una pitjor mobilitat, cura personal, desenvolupament de les activitats quotidianes, més dolor i major ansietat ($p <0,05$). Pel que respecta als 5 ítems o escales del qüestionari val a dir que es va representar amb un 1 l'absència del problema i amb un 5 que el

problema estava molt present. De manera que les diferències dels valors de cadascun dels ítems, expressats en mitjana \pm desviació típica, entre casos i controls respecte a la mobilitat, la cura personal, les activitats quotidianes, el dolor i la ansietat van ser de $2,4 \pm 1$ vs. $1,5 \pm 0,9$; $1,6 \pm 0,9$ vs. $1,2 \pm 0,7$; $2,3 \pm 1,1$ vs. $1,4 \pm 0,9$; $2,3 \pm 1,1$ vs. $1,9 \pm 0,9$; 2 ± 1 vs. $1,4 \pm 0,8$; respectivament. Anàlogament es van trobar diferències estadísticament rellevants entre casos i controls respecte a la puntuació sumària de salut, de forma que els controls van presentar una millor puntuació que els casos ($67,9 \pm 21,9$ vs. $55,8 \pm 17,6$; $p < 0,001$). Aquesta puntuació sumària de salut es va obtenir de l'EVA ordenada de 0 (pitjor qualitat possible) a 100 (millor qualitat possible). D'altra banda, utilitzant aquesta puntuació sumària o global es van classificar els casos i controls en 3 grups: puntuació global < 50 , puntuació global de 50-74 i puntuació de 75-100; de forma que entre els controls la qualitat de vida de 75-100 punts (grup amb millor qualitat de vida) era més prevalent que entre els casos (47,9% vs. 20,2%). (Taules 30 i 31 i Figures 32 i 33)

A propòsit del càlcul de les diferències entre utilitats del qüestionari EuroQol 5D-5L dels casos en comparació amb els controls no cal dir que aquest càlcul és va poder fer una vegada trobada la versió espanyola d'equivalències entre les respostes i les utilitats. D'altra banda, una utilitat igual a 1 es defineix com el millor estat de salut imaginable i correspon a que totes les respostes siguin les més positives i una utilitat igual a 0 implica la mort; però pot haver també utilitats inferiors a 0 que indiquen l'existència d'estats de salut pitjors que la mort, això podria passar amb totes les respostes del qüestionari en la pitjor de les possibilitats o resposta més negativa. D'aquesta forma es van observar que els controls van obtenir un estat de salut estadísticament millor ($p < 0,001$) que

els casos, amb una utilitat mitjana de $0,8 \pm 0,2$ vs. $0,7 \pm 0,2$ i una mediana amb rang interquartílic de $0,9 [0,8 - 1]$ i $0,7 [0,5 - 0,8]$, respectivament. Tot i que es va poder observar que entre els controls havia alguns individus amb un estat de salut molt precari (van haver 3 controls amb una valoració d'utilitats de l'EQ-5D inferior a 0), en general els controls van presentar una distribució superior de les utilitats que entre els casos; denotant així una millor qualitat de vida associada a la salut. (Taula 32 i Figura 33)

Pel que respecta al qüestionari de qualitat de vida associada a la salut SF-12 v2 es van observar diferències estadísticament significatives ($p \leq 0,001$) entre els casos i els controls per cadascuna de les preguntes del qüestionari. En qualsevol cas, les respostes a les preguntes del qüestionari s'han d'interpretar amb relació a l'enunciat de cadascuna de les preguntes; per exemple, en la primera pregunta l'enunciat és (GH1): En general, diríeu que la vostra salut és: 1 (excel·lent), 2 (molt bona), 3 (bona), 4 (regular) o 5 (dolenta). Així i tot, no té molta rellevància l'avaluació de cadascuna de les preguntes de manera aïllada sinó que hi ha un algoritme que a partir de les respostes a cadascuna de les preguntes determina una valoració per a la dimensió física y per a la dimensió mental. En efecte, a l'estudi es van calcular els components PCS i MCS, del qüestionari SF-12 v2 tant en casos com en controls. També es van calcular de manera anàloga les dimensions dels 8 dominis del qüestionari a partir de les respostes. (Taules 33 i 34)

En els resultats de les 8 dimensions en que es classifiquen les 12 preguntes del qüestionari SF-12v2 val a dir que els casos van mostrar valors inferiors als del controls del l'estudi. Així que van mostrar una pitjor valoració els casos respecte del controls en les dimensions Funció Física ($31,9 \pm 9,2$ vs. $45,5 \pm$

11,9; $p < 0,001$), Rol Físic ($25,7 \pm 3,6$ vs. $29,5 \pm 3,7$; $p < 0,001$), Dolor Corporal ($40,5 \pm 12,4$ vs. $48,8 \pm 11$; $p < 0,001$), Salut General ($36,8 \pm 8,5$ vs. $46,4 \pm 9,7$; $p < 0,001$), Vitalitat ($44,1 \pm 12,8$ vs. $53,1 \pm 13,8$; $p < 0,001$), Funció Social ($43,7 \pm 10,9$ vs. $53,5 \pm 8,1$; $p < 0,001$), Rol Emocional ($21,4 \pm 4,7$ vs. $23,8 \pm 3,2$; $p < 0,001$) i Salut Mental (45 ± 12 vs. $53,4 \pm 10,8$; $p < 0,001$). Així mateix en els components sumaris es van determinar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups, de manera que els controls van obtenir una menor valoració del component físic ($34 \pm 7,9$ vs. $43,9 \pm 9,8$; $p < 0,001$) i del component mental ($39,9 \pm 9,1$ vs. $45,7 \pm 7,6$; $p < 0,001$) que els casos. (Taula 34)

D'altra banda, es va estudiar la força de l'associació dels FRCV, comorbidityats i resultats dels test de qualitat de vida amb l'EA greu amb l'odds ratio crua (ORc) amb el seu interval de confiança (IC) del 95%.

La magnitud de l'associació dels FRCV que van mostrar una associació estadísticament significativa (p -valor $< 0,05$) amb l'EA greu van ser l'obesitat central (ORc=2,43; IC95% 1,11–5,34), la hipertensió arterial (ORc=2,45; IC95% 1,31–4,56), el tabaquisme (ORc=1,82 IC95% 1,10–3,02), la hipercolesterolèmia (ORc=2,40 IC95% 1,44–3,99) i les xifres de Colesterol-HDL baixes (ORc=2,21 IC95% 1,29–3,77). Tanmateix, els FRCV que no van mostrar una associació estadísticament rellevant amb l'EA van ser l'obesitat (ORc=1,35 IC95% 0,69–2,67) i la diabetis (ORc=1,26 IC95% 0,75 – 2,09). (Taula 35)

En el cas de les Comorbidityats la força de l'associació, estadísticament significativa (p -valor $<0,05$), amb l'EA greu van ser l'AVC (ORc=3,97 IC95% 1,29–12,16), l'arteriopatia carotídia (estenosi carotídia) (ORc=3,06 IC95% 1,55–110), la insuficiència renal crònica (nefropatia) (ORc=5,05 IC95% 2,60–

9,82), els nivells d'hemoglobina ($ORc=0,74$ IC95% 0,63–0,85), i l'hematòcrit ($ORc=0,91$ IC95% 0,87–0,96). La MPOC i la patologia endocrina no van mostrar una associació estadísticament significativa i les seves ORc (IC95%) van ser de 1,69 (0,88 – 3,20) i 0,57 (0,24 – 1,37, respectivament).^(Taula 36)

Les ORc (IC95%) dels diferents ítems, de l'EVA i de les utilitats de l'EQ-5D van mostrar la magnitud de l'associació, estadísticament significativa ($p \leq 0,001$), amb l'EA greu; de forma que en l'ítem 1 (Mobilitat) va ser de 2,37(1,83-3,08), en l'ítem 2 (Cura personal) de 1,62 (1,21-2,19), en l'ítem 3 (Activitats) de 2,53 (1,93 - 3,33), en l'ítem 4 (Dolor) de 1,48 (1,16-1,88), en l'ítem 5 (Ansietat) de 1,77 (1,36 - 2,32), en l'EVA de 0,97 (0,96-0,99) i en les utilitats de 0,06(0,02-0,18).^(taula 37)

La força de l'associació, estadísticament significativa ($p < 0,001$), dels diferents ítems i dels components sumaris físic i mental del qüestionari de salut SF-12 amb l'EA greu segons les ORc (IC95%) va ser l'ítem GH01 ($ORc=3,39$ IC95% 2,31-4,99), l'ítem PF02 ($ORc=0,27$ IC95% 0,19-0,39), l'ítem PF040 ($ORc=22$ IC95%0,15-0,34), l'ítem RP02 ($ORc=0,16$ IC95% 0,09-0,28), l'ítem RP03 ($ORc=0,13$ IC95% 0,07-0,22), l'ítem RE02 ($ORc=0,31$ IC95% 0,17-0,55), l'ítem RE03 ($ORc=0,21$ IC95% 0,11-0,39), l'ítem BP02 ($ORc=1,66$ IC95% 1,37-2,01), l'ítem MH03 ($ORc=1,76$ IC95% 1,46-2,11), l'ítem VT02 ($ORc=1,71$ IC95% 1,45-2,03), l'ítem MH04 ($ORc=0,71$ IC95% 0,59-0,85), l'ítem SF02 ($ORc=0,42$ IC95% 0,33-0,54), el component sumari físic ($ORc=0,90$ IC95% 0,87-0,93), el component sumar mental ($ORc=0,92$ IC95% 0,89-0,95).^(Taula 38)

També la magnitud de l'associació van ser estadísticament significativa (p -valor $< 0,001$), de les diferents dimensions del SF-12 amb l'EA greu segons les

ORc (IC95%) va ser de 0,90 (0,88-0,93) en la Funció Física, de 0,78 (0,73-0,84) en el Rol Físic, de 0,95 (0,93-0,97) en el Dolor Corporal, de 0,90 (0,87-0,93) en la Salut General, de 0,95 (0,93 - 0,97) en la Vitalitat, de 0,91 (0,88-0,93) en la Funció Social, de 0,86 (0,81-0,92) en el Rol emocional i de 0,94 (0,92 - 0,96) en la Salut Mental. (taula 39)

3. Models de regressió logística de factors de risc cardiovascular, comorbiditats i del nivell de qualitat de vida associats a l'estenosi aòrtica

L'anàlisi multivariant va determinar quines variables antropomètriques, quins factors de risc cardiovascular i quines comorbiditats es van associar de forma significativa a l'EA greu quirúrgica en individus majors de 65 anys de les terres de Lleida i amb quina magnitud d'associació ho van fer. Amb tot, un dels objectius de l'anàlisi multivariant va ser construir un model de regressió logística per determinar quins són els FRCV que s'associen amb l'EA greu al nostre medi (model de FRCV). Pel que fa a les variables que es van utilitzar per crear aquest model de factors de risc cardiovascular es van incloure les següents variables clíniques en el model: edat, sexe, obesitat (IMC>30), obesitat central, HTA, tabaquisme, hipercolesterolèmia, xifres de Colesterol-HDL baixes i diabetis. (Taula 35)

Pel que respecta als resultats del model de FRCV val a dir que es va trobar una associació estadísticament significativa entre l'edat i l'EA greu ($ORa=1,08$; IC95%: 1,03–1,13; $p<0,001$). De la mateixa manera es va trobar que la HTA, la hipercolesterolèmia i el tabaquisme tenen una ORa per damunt de 2 de forma estadísticament rellevant; això significa que els pacients amb aquests FRCV multipliquen per més de dos la seva associació amb l'EA: els pacients amb HTA van mostrar una ORa de 2,41 (IC95%: 1,23-4,72; $p=0,010$), els pacients amb hipercolesterolèmia una ORa de 2,67 (IC95%: 1,54-4,64; $p<0,001$) i els pacients amb antecedent de tabaquisme una ORa de 2,60 (IC95%: 1,48-4,58; $p<0,001$). Anàlogament, els pacients amb xifres baixes de Colesterol-HDL van

mostrar una associació a l'EA quelcom menor ($ORa=2,20$. IC95%: 1,25-3,88; $p=0,007$). La corba ROC (Receiving Operating Characteristic curve) del model de regressió logística dels FRCV va mostrar una bona discriminació de l'associació dels diferents factors de risc cardiovascular amb l'EA. A més donat que l'àrea sota la corba ROC és de 0,74 (0,68-0,80) aquest model té la capacitat predictiva de mostrar una major associació dels FRCV del model en els pacients amb EA (casos) que en els pacients sense EA (controls) en un 74% de les vegades. (Taula 35 i Figura 34)

També, es va construir un model de regressió logística múltiple per determinar quins són les comorbiditats que s'associen amb l'EA greu quirúrgica (model de factors de comorbiditats). Així que, les comorbiditats que es van utilitzar per crear aquest model van ser l'edat, el gènere, l'hemoglobina i l'hematòcrit, els antecedents de patologia respiratòria crònica i de patologia endocrina, l'AVC, l'arteriopatia carotídia (estenosi carotídia) i la nefropatia (insuficiència renal crònica). (Taula 36)

Quant als resultats del model de comorbiditats, val a dir que no es va trobar una associació estadísticament significativa entre l'edat i l'EA greu ($ORa=1,04$; IC95%: 0,99–1,08; $p=0,143$). D'altra banda, es va observar una associació estadísticament rellevant entre diverses comorbiditats i l'EA greu; de forma que l'AVC, l'estenosi carotídia i la insuficiència renal van multiplicar per més de 3 la seva associació amb l'EA. De manera que l'AVC va mostrar una ORa de 4,14 (IC95%: 1,20–14,2; $p=0,024$), l'arteriopatia carotídia va evidenciar una ORa de 14,5 (IC95%: 1,61–129; $p=0,017$) i la insuficiència renal crònica va indicar una ORa de 3,78 (IC95% 1,88–7,59; $p<0,001$). Per contra, els nivells d'hemoglobina es van associar de forma inversa amb l'EA greu quirúrgica ($ORa=0,76$; IC95%:

0,65-0,90; $p < 0,001$). Així mateix, la corba ROC del model de regressió logística de comorbiditats va mostrar una àrea sota la corba de 0,74 (0,68-0,80), de forma que aquest model va evidenciar una bona discriminació de l'associació de les diferents comorbiditats amb l'EA i una capacitat predictiva de mostrar una major associació de comorbiditats del model en els casos que en els controls en un 74% de les vegades. (Taula 36 i Figura 35)

Anàlogament, es va crear un altre model de regressió logística que va representar la unió del model de FRCV i del model de comorbiditats i que va rebre la denominació de model basal. Aquest model basal, que inclou els FRCV i les comorbiditats que van demostrar una associació estadísticament significativa amb l'EA greu en els seus respectius models, es va utilitzar posteriorment per construir altres models complexes. Així que el model basal va evidenciar l'associació estadísticament significativa (p -valor $< 0,05$) amb l'EA de l'edat ($ORa=1,06$; IC95%: 1,01-1,11), l'hemoglobina $ORa=0,74$; IC95%: 0,62-0,87), el tabaquisme ($ORa=2,43$; IC95%: 1,31-4,51), la hipercolesterolèmia ($ORa=2,84$; IC95%: 1,92-1,03), les xifres baixes de Colesterol-HDL ($ORa=1,91$; IC95%: 1,03-3,56), l'AVC ($ORa=3,80$; IC95%: 1,08-13,4), l'estenosi carotídia ($ORa=10,1$; IC95%: 1,02-99) i la insuficiència renal crònica ($ORa=3,53$; IC95%: 1,69-7,39). A més, l'àrea sota la corba ROC amb un valor de 0,78 (0,73-0,84) va manifestar una bona discriminació de l'associació dels FRCV i comorbiditats del model amb l'EA i capacitat predictiva de mostrar una major associació d'aquests factors clínics en els casos. (Taula 40 i Figura 36)

Uns dels models complexes de regressió logística múltiple construïts a partir del model basal avaluen l'associació amb l'EA greu de l'EVA i de cadascun dels

ítems de la valoració de la qualitat de vida associada a la salut de l'EQ-5D, de forma independent o de forma conjunta; això sí, sempre ajustades les diferents OR per les variables que van resultar significatives en el model basal, és a dir per l'edat, l'hemoglobina, el tabaquisme, la hipercolesterolèmia, els nivells baixos de Colesterol-HDL, l'AVC, l'estenosi carotídia i la insuficiència renal crònica. Val a dir, que en l'avaluació de cadascun dels ítems de l'EQ-5D de forma independent o un a un, aquest ítems es van considerar com a una variable numèrica; de forma que els ítems es van ordenar d'una puntuació d'1 a una de 5; essent 1 l'absència del problema considerat per la qüestió de cada ítem i 5 el problema en grau màxim.

En el model de regressió logística que avalua l'EVA independentment es van agrupar la valoració de l'EVA en dos grups: el d'aquells pacients amb una valoració superior a 70 punts i el dels que van indicar una valoració igual o inferior a 70. De forma que es va observar que una millor valoració global de l'estat de salut (EVA >70) s'associava significativament de forma inversa amb l'EA ($ORa=0,21$; IC95%: 0,10-0,44; $p<0,001$) ajustada per les variables significatives del model basal. La corba ROC resultant va mostrar un resultat bo en quant a discriminació i capacitat predictiva de l'associació d'aquesta valoració de la qualitat de vida i l'EA (ROC=0,83). (Taula 41 i Figura 37)

El model de regressió que avalua aïlladament l'ítem 1 del qüestionari EuroQol 5D-5L, és a dir la pregunta en relació amb la mobilitat, es va trobar que si a aquest ítem el consideràvem com una variable numèrica segons la resposta obtinguda (amb una puntuació ordenada de l'1 al 5; essent l'1 l'absència del problema a l'ítem considerat i 5 tenir el problema amb aquest ítem en grau màxim) una major puntuació, o millor dit un major grau del problema de

mobilitat, s'associava de forma estadísticament significativa amb l'EA ($ORa=1,49$; IC95%: 1,14-1,95; $p=0,003$) ajustada per les variables del model basal. Mostrant l'àrea resultant de la corba ROC un resultat bo en quant a discriminació i capacitat predictiva de l'associació d'un major grau de dificultat en la mobilitat i l'EA (ROC=0,80). (Taula 42 i Figura 38)

El model de regressió logística amb l'ítem 2 del qüestionari EQ-5D que fa referència al grau de dificultats en la cura personal va mostrar que la valoració de la cura personal no s'associa de forma estadísticament significativa amb l'EA ($ORa=1,10$; IC95%: 0,80-1,51; $p=0,577$) ajustada per les variables del model basal. Tanmateix, l'àrea sota la corba ROC va indicar un resultat bo en quant a discriminació i capacitat predictiva del grau de dificultat en la cura personal i l'EA (ROC=0,79). (Taula 43 i Figura 39)

De la mateixa manera que el model que avalua l'ítem 1 del qüestionari EQ-5D, l'avaluació de l'ítem 3 aïllat referent al grau de dificultat en la realització de les activitats quotidianes va exposar que una major dificultat en fer les activitats diàries habituals s'associava de forma estadísticament significativa amb l'EA ($ORa=1,63$; IC95% 1,24-2,15; $p<0,001$) ajustada per les variables del model basal. Mostrant l'àrea resultant de la corba ROC un resultat bo en quant a discriminació i capacitat predictiva de l'associació d'un major grau de dificultat en les activitats quotidianes i l'EAo (ROC=0,80). (Taula 44 i Figura 40)

Tant el model que avalua el nivell de dolor o malestar (ítem 4) com el que avalua el grau d'ansietat o depressió (ítem 5) no van exhibir una associació estadísticament significativa de la valoració numèrica de cadascú d'aquest dos ítems amb l'EA (ítem 4 $ORa=1,19$; IC95%; 0,92-1,53; $p=0,186$ i ítem 5

$ORa=1,25$; $IC95\%$: 0,95-1,70; $p=0,114$). Les àrees de les respectives corbes ROC van indicar un resultat bo en quant a discriminació i capacitat predictiva d'associació del major grau de dolor o malestar (ítem 4) i del nivell més elevat d'ansietat i depressió (ítem 5) i l'EA ($ROC=0,79$ en ambdós casos) (Taula 45 i 46 i Figures 41 i 42)

En relació amb els models de regressió logística complexos de l'EQ-5D val a dir que la valoració general de la salut segons l'EVA, els problemes amb la mobilitat (ítem 1) i amb les activitats quotidianes (ítem 3) es van associar de forma estadísticament significativa amb l'EA. Després de l'anàlisi multivariant d'aquestes variables independents, va resultar que el model de regressió resultant només inclou una millor valoració global de l'estat de salut ($EVA >70$) i una major dificultat en fer les activitats quotidianes (l'ítem 3) i que va mostrar una associació significava (associació inversa amb $p=0,014$ i associació directa, amb $p<0,001$, respectivament) amb l'EA amb unes ORa ($IC95\%$) ajustades per les variables del model basal de 0,40 (0,17-10,82) i de 2,10 (1,50-3,01), respectivament. La corba ROC resultant va mostrar un resultat bo en quant a discriminació i capacitat predictiva de l'associació d'una millor valoració de l'estat de salut global ($EVA>70$) i una major dificultat de fer activitats diàries habituals (ítem 3) i l'EA ($ROC=0,86$) (Taula 47 i Figura 43)

A més, es va observar que les respostes a cadascuna de les preguntes o ítems del qüestionari EuroQol 5D-5L, considerades com a una variable numèrica segons la resposta obtinguda amb una puntuació ordenada de l'1 al 5 (essent l'1 l'absència del problema a l'ítem considerat i 5 tenir el problema amb aquest ítem en grau màxim) van correlacionar-se de forma positiva i significativa (p -valor $<0,001$) utilitzant la correlació de Pearson; així que, com major grau de

problema en un ítem major grau en un altre ítem considerat. Anàlogament, es va observar una correlació significativa negativa dels diferents ítems amb una millor valoració global de salut ($EVA > 70$); de forma que amb major grau de cadascun dels problemes o ítems considerats es va trobar menor valoració global de la salut. (Taula 48)

D'altra banda, altres models de regressió logística múltiple complexes que van ser construïts a partir del model basal avaluen els resultats del qüestionari de qualitat de vida associada a la salut SF-12 v2, tot i incloure els components PCS i MCS, i els diferents ítems del qüestionari SF-12 v2 de forma individual o bé multivariant; en tot cas les *ORa* es presenten sempre ajustades per les variables significatives del model basal. Aquests models de regressió es van construir de forma anàloga als models que avaluen el qüestionari EuroQol 5D-5L descrits, tenint en compte que la resposta a cada pregunta s'elegeix entre 2, 3, 5 o 6 respostes possibles segons la pregunta considerada. (veure l'Annex)

L'avaluació de forma independent de cadascun dels ítems del qüestionari de qualitat de vida associada a la salut SF-12 v2 i de les seves components sumàries física i mental va mostrar en tots els casos una associació o una associació inversa, estadísticament significativa ($p\text{-valor} \leq 0,001$) amb l'EA; sempre amb les *OR* ajustades per les variables del model basal; és a dir per l'edat, l'hemoglobina, el tabaquisme, la hipercolesterolèmia, els nivells baixos de colesterol HDL, l'AVC, l'estenosi carotídia i la insuficiència renal crònica. En tots els casos l'àrea sota la corba ROC va mostrar una bona discriminació i capacitat predictiva de l'associació del grau de valoració dels diferents ítems i de la puntuació resultant de l'algoritme per les components sumàries física i

mental amb l'EAo (ROC=0,71 en tots els casos a excepció de la qüestió RE3 del SF-12 amb ROC=0,72). (Taula 49)

L'anàlisi simultània d'aquestes variables independents del qüestionari SF-12, va resultar en un model de regressió logística múltiple que inclou el component físic (PCS), el component mental (MCS) i la qüestió BP2 (que fa referència a la freqüència en que s'ha hagut de deixar de fer tasques quotidianes per dolor) i que va mostrar una associació inversa estadísticament significava de les seves variables (amb p-valor <0,004, en tots els casos) amb l'EA amb unes ORa (CI 95%) ajustades per les variables del model basal de 0,88 (0,83-0,92), 0,80 (0,74-0,88) i 0,42 (0,24-0,76), respectivament. De manera que una millor salut autopercebuda, és a dir una menor puntuació en les components sumàries física i mental i una menor freqüència en deixar de fer les activitats quotidianes, es va associar de forma inversa amb l'EA. En aquest model l'àrea de la corba ROC resultant va mostrar una molt bona discriminació i capacitat predictiva de l'associació inversa d'aquesta millor salut autopercebuda amb l'EA; reforçant d'aquesta manera els resultats d'aquest model de regressió logística (ROC=0,91 (0,88-0,95). (Taula 50 i Figura 44)

També, es va decidir construir un model de regressió logística múltiple, ajustat segons les variables significatives del model basal, que analitza els valors de les 8 dimensions del qüestionari SF-12. Aquest model va mostrar una associació inversa amb l'EA greu, estadísticament significava, de les 8 dimensions del qüestionari SF-12 (amb p-valor <0,001, en tots els casos) amb unes ORa (CI 95%) ,ajustades per les variables del model basal, de 0,90 (0,88-0,93) per la dimensió Funció Física, 0,76 (0,69-0,83) per la dimensió Rol Físic, 0,95 (0,92-0,97) per la dimensió Dolor Corporal, 0,89 (0,86-0,93) per la

dimensió Salut General, 0,94 (0,92-0,97) per la dimensió Vitalitat, 0,91 (0,88-0,94) per la dimensió Funció Social, 0,86 (0,80-0,93) per la dimensió Rol emocional i 0,93 (0,91-0,96) per la Salut Mental. De manera que una millor salut autopercebuda en cadascun dels 8 dominis de salut qüestionari SF-12 es va associar de forma inversa amb l'EA. En tots els casos l'àrea sota la corba ROC va mostrar una bona discriminació i capacitat predictiva de l'associació del grau de valoració de les 8 dimensions del qüestionari del SF-12 amb l'EAo (ROC de 0,82 a 0,87). (Taula 51)

A més, es va fer una anàlisi multivariant de les 8 dimensions de salut i dels components sumaris del SF-12, ajustada per les variables del model basal. D'aquesta forma es va crear un model de regressió logística múltiple que inclou només les dimensions Funció Física, Rol Físic i Funció Social. Aquest model va observar una associació inversa estadísticament significativa entre les dimensions Funció Física i Funció Social ($p=0,002$ i $p=0,005$) i una associació inversa propera a la significació ($p=0,052$) en el Rol Físic amb l'EA greu; amb unes *ORa* ajustades (IC 95%) de 0,94 (0,90-0,98) per la Funció Física, de 0,89 (0,89-1,00) pel Rol Físic i de 0,95 (0,91-0,98) per la Funció Social. Mostrant l'àrea resultant de la corba ROC un resultat bo quant a discriminació i capacitat predictiva de l'associació d'una pitjor valoració en les dimensions de salut Funció Física, Rol Físic i Funció Social amb l'EA (ROC=0,90). (Figura 45)

4. Anàlisi i models de regressió logística dels polimorfismes genètics associats a l'estenosi aòrtica

Dels 102 casos i 221 controls de l'estudi van acceptar participar en el subestudi genètic 76 casos i 84 controls.

El subestudi genètic, realitzat en els pacients que van donar el seu consentiment informat per participar, va estudiar l'eventual associació de la freqüència relativa dels genotipus de cadascun dels 13 polimorfismes genètics analitzats (veure variables) i l'EA greu quirúrgica, en els pacients majors de 65 anys de l'àmbit geogràfic i poblacional de les comarques de Lleida.

En la primera taula de resultats del subestudi genètic es descriu per cadascun dels polimorfismes estudiats (SNP) quin és l'al·lel freqüent (p) i quin és el rar (q), quin nombre de pacients de la mostra de l'estudi (casos + controls) van mostrar homozigosi de l'al·lel freqüent, homozigosi de l'al·lel rar o heterozigosi. També es descriu per cadascun dels SNP la freqüència de l'al·lel freqüent i la freqüència del l'al·lel rar o *minor allele frequency* (MAF). (Taula 52)

Tanmateix, es descriu el recompte de genotipus i les freqüències al·lèliques dels SNPs genotipats en el grup dels casos i en el grup dels controls, per separat. (Taula 53 i 54)

A més, es mostren les freqüències al·lèliques dels SNP de la base de dades 1000G de la població total europea (EUR) i del subgrup de població de la península ibèrica (IBS) que tenen utilitat comparativa. (Taula 55)

El control de qualitat del genotipat de la mostra (casos i controls) del subestudi genètic es va demostrar mitjançant l'avaluació del *call rate*, la confirmació de no

desviació de l'equilibri de Hardy-Weinberg i la descripció i comparació del *MAF*. De forma que en el nostre estudi el *call rate* per mostra i per SNP va ser superior al 99%; és a dir que la taxa de genotipat de cada SNP va ser gairebé perfecta (100% en tots els SNPs excepte en un SNP en que va ser del 99,4%). També les freqüències genotípiques observades comparades amb les freqüències genotípiques esperades, deduïdes a partir de les freqüències al·lèliques en funció del desenvolupament binomial $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$, es va observar que estaven en equilibri de Hardy-Weinberg; és a dir que no hi havia diferències estadísticament significatives entre elles. A més, les *MAF* eren similars en la major part dels SNP a les poblacions de referència de la base de dades 1000G. Es pot afirmar per tant que la qualitat del genotipat de la mostra del nostre estudi va ser molt bona. ^(175,176) (Taula 55)

Per a realitzar l'anàlisi de l'associació de cadascun dels SNP amb l'EA greu es va utilitzar la llibreria de R *SNPassoc*. ⁽¹⁷⁷⁾

L'associació de cadascun dels marcadors genètics (SNP) amb l'EA greu es va avaluar mitjançant regressió logística, utilitzant com a variable dependent cas/control (codificada com cas=1 i controls=0) i ficant en el model cadascun dels SNP. Val a dir que els SNP es poden codificar sota 3 diferents models genètics, el model additiu, el dominant i el recessiu. En el model additiu el genotipus de cada individu es codifica com a 0, 1 o 2, en funció de les còpies de l'al·lel rar que presenta. En el model dominant els heterozigots i els homozigots per l'al·lel rar s'agrupen i es comparen amb els homozigots de l'al·lel més freqüent o de referència. Per últim, el model recessiu compara els homozigots per l'al·lel rar amb la resta (heterozigots i homozigots per l'al·lel freqüent); de manera que considera que l'al·lel rar actua de forma recessiva i

només es manifesta al fenotipus si existeix homozigosi de l'al·lel rar.

Malgrat els resultats es van codificar segons els diferents models genètics no es va trobar cap associació estadísticament significativa entre els diferents SNP del subestudi genètic i l'EA greu amb l'excepció del SNP rs10455872.

Es pot observar que el SNP rs10455872 va presentar una associació amb l'EAo greu de significació estadística en el model genètic additiu ($p=0,0414$) i propera a la significació en el model genètic dominant. De forma que si haguéssim estudiat únicament aquest polimorfisme genètic haguéssim obtingut, després de la correcció per comparacions múltiples, una associació estadísticament rellevant -amb el model genètic additiu- del SNP rs10455872 amb l'EA greu; però que també podria haver estat espúria. Val a dir que en la taula de resultats de l'associació dels SNP amb l'EA greu es mostra l'OR del model genètic dominant que va ser de 2,40 (IC95% 1,00-5,77) i l'OR del del model genètic additiu va ser similar (OR=2,42; IC95% 1,04-5,65), encara que més favorable; i que un OR >1 indica que l'al·lel rar és de risc i s'associa de forma significativa. (Taula 56)

Tenint en compte que en els estudis d'associació genètica s'ha de fer correcció per a múltiples comparacions, que el nombre de SNP estudiats va ser de 13 i que la correcció de Bonferroni s'utilitza habitualment en els estudis epidemiològics genètics, el valor de p per considerar que va existir una associació estadísticament significativa en el nostre subestudi genètic va ser de 0,0038 ($p'=p/n$; $p=0,05$ i $n=13$). Per tant cap dels SNPs analitzats va mostrar una associació estadísticament significativa amb l'EA greu després de la correcció per a múltiples comparacions. (Taula 56)

En qualsevol cas es va voler estudiar l'associació del SNP rs10455872 amb l'EA mitjançant un model de regressió logística múltiple específic, malgrat que amb la correcció per a múltiples comparacions es perdia la significació estadística nominal de l'associació d'aquest SNP amb l'EA present sota el model genètic additiu.

Es van seleccionar les covariables del model de regressió logística específic per al SNP rs10455872, d'entre les variables FRCV i els tractaments farmacològics de casos i controls, mitjançant la realització d'una regressió logística múltiple amb selecció automatitzada de variables (*Stepwise*) i es van excloure del model fonamentalment les variables amb recompte (en casos i controls) inferior a 5 o bé les variables amb OR poc creïbles (amb una variabilitat molt gran). D'aquesta forma al fer la regressió logística múltiple forçant la entrada del SNP rs10455872 es van seleccionar la HTA, l'obesitat i el tractament amb Sintrom[®] com a covariables associades significativament amb l'EA. De forma que el model de regressió logística per al SNP rs10455872 ajustat per la HTA, l'obesitat i el tractament amb Sintrom[®] va mostrar una ORa de 2,65 (IC 95% 1,03-6,79; p=0,0431) sota el model genètic dominant i una ORa de 2,64 (IC 95% 1,05-6,64; p=0,0397) sota el model genètic additiu. Si haguéssim analitzat únicament el SNP rs10455872 s'hauria obtingut una associació estadísticament significativa amb l'EA greu; però amb la correcció per a múltiples comparacions pel genotipat d'altres 12 SNPs no es va arribar a la significació estadística, que en aquest cas si s'usava la correcció de Bonferroni s'arribava amb una p=0,0038. (Taula 57)

Discussió

1. Discussió de l'anàlisi descriptiva de la sèrie de casos d'estenosis aòrtica.

Els pacients del tres grups de tractament dels casos (grup Cirurgia, grup TAVI i grup tractament mèdic) van mostrar unes variables antropomètriques (amb excepció de l'edat), uns FRCV (amb excepció de la diabetis), uns tractaments farmacològics (amb excepció dels antidiabètics), una història cardiològica prèvia, uns antecedents patològics o comorbiditats, una situació cardiològica actual, una valoració dels 5 ítems i de l'EVA de l'EuroQol 5D-5L i una valoració dels 12 ítems i de les components sumàries física i mental del qüestionari de salut SF-12, sense diferències estadísticament significatives entre grups. En efecte, ens trobem amb 3 grups de tractament aparentment molt similars i homogenis, excepte per l'edat.

A més, els pacients casos dels tres grups de tractament no van mostrar diferències estadísticament significatives respecte al tipus d'estenosi aòrtica presentat (EA greu pura *versus* doble lesió aòrtica amb EA greu) o a la prevalença de patologia de la aorta, de malaltia coronària i/o d'altres patologies cardíques associades. Amb tot, si qué es va trobar una diferència estadísticament significativa entre els grups de tractament dels casos quant a la prevalença de patologia valvular quirúrgica mitral associada; de manera que aquesta patologia era evident en el 11,5% del grup Cirurgia, en el 12,5 del grup TAVI i en el 37,5% del grup Tractament mèdic. Això indica implícitament que els pacients del grup Tractament Mèdic presenten més freqüentment una

valvulopatia degenerativa més complexa amb afectació greu de la vàlvula mitral.

Referent al risc quirúrgic esperat calculat mitjançant les escales de risc EuroSCORE, EuroSCORE logístic i EuroSCORE II val a dir que es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament dels casos en el cas de l'EuroSCORE i l'EuroSCORE logístic; però no es van trobar diferències estadísticament rellevants entre els grups en l'EuroSCORE II. Les diferències trobades indiquen que els casos dels grups de tractament TAVI i Tractament Mèdic van mostrar un potencial risc quirúrgic més alt segons les escales de risc EuroSCORE i EuroSCORE logístic. Val a dir que *García-Valentín et al.* van validar les escales EuroSCORE i EuroSCORE II en un estudi prospectiu multicèntric realitzat amb una població de 4034 pacients intervinguts quirúrgicament a Espanya i van concloure que la mortalitat observada respecte l'esperada segons les escales de risc analitzades mostraven diferències estadísticament significatives; de manera que l'escala EuroSCORE sobreestimava el risc quirúrgic i l'escala EuroSCORE II l'infraestimava lleugerament. En una metanàlisi realitzat per Parolari *et al.* l'any 2010 es va observar una baixa discriminació de l'escala EuroSCORE per la cirurgia valvular de manera que aquesta escala sobreestima el risc quirúrgic. D'altra banda, Kuwaki *et al.* van observar en un població de 306 pacients japonesos operats d'EAO que l'escala EuroSCORE II mostrava una bona calibració en pacients de baix risc però que infraestimava la mortalitat operatoria en pacients d'alt risc.⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾

Pel que fa a la fragilitat, mesurada pel *5-meter gait test* (duració del test >6 segons), no va mostrar diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament del casos.

Referent a les decisions terapèutiques adoptades en els casos de l'estudi cal dir que el subanàlisi de l'estudi prospectiu Euro Heart Survey, publicat per *lung et al.* l'any 2005, va mostrar una decisió d'intervenció quirúrgica en el 67% dels casos en comparació del 76,47% dels casos del nostre estudi. A més, s'ha de tenir en compte que en el nostre estudi el 33,33% dels casos rebutjats per a Cirurgia van ser acceptats per a intervenció mitjançant TAVI. En un estudi retrospectiu realitzat a Rotterdam que va avaluar els resultats del procés de decisió terapèutica amb pacients amb EA greu simptomàtica entre 2004-2007 es va observar que eren rebutjats per a tractament quirúrgic o intervenció TAVI el 56% del casos; és a dir una proporció més alta que l'observada en l'Euro Heart Survey o en el nostre estudi de casos i controls. Inclús en un estudi retrospectiu realitzat a un hospital terciari de Nova Zelanda es va observar que un 48,75% del pacients amb EA greu simptomàtica van ser tractats quirúrgicament i en un altre estudi publicat per *Charlson et al.* la xifra d'acceptats per a cirurgia, entre els pacients amb EAo greu, va ser de només un 39,5%. (155,156,181,182)

L'edat va ser una de les causes fonamentals per denegar el tractament quirúrgic a pacients amb EA greu simptomàtica en l'estudi Euro Heart Survey. De manera que l'edat avançada, la disfunció neurològica, la insuficiència cardíaca, la fibril·lació auricular i la disfunció del VE van resultar associades amb el rebuig del tractament quirúrgic en el pacients amb EA greu; però només l'edat avançada i la disfunció del ventricle esquerre van associar-se de forma

estadísticament significativa després de l'anàlisi multivariant. En l'estudi de Charlson *et al.* també l'edat avançada va resultar ser un predictor de rebuig de l'opció quirúrgica en pacients amb EA greu. Anàlogament, els casos del grup Cirurgia del nostre estudi van mostrar una edat mitjana inferior ($76,3 \pm 5,1$ anys) a la dels casos del grup TAVI o del grup tractament mèdic ($78,3 \pm 4,5$ anys i $83,5 \pm 2,6$ anys, respectivament). Això no obstant, no es van observar diferències significatives en quant a la presència de disfunció greu del ventricle esquerre (FE del VE < 30%) entre els 3 grups de tractament dels casos de l'estudi. ^(156,182)

Les decisions terapèutiques adoptades en els casos de l'estudi també es poden explicar en part per una mitjana superior en els valors de les escales de risc quirúrgic EuroSCORE i EuroSCORE logístic que indicaria un perfil de risc més alt en el grup de TAVI i tractament mèdic i per una major prevalença de patologia mitral quirúrgica associada en el grup Tractament Mèdic que podria indicar una patologia aòrtica més avançada o bé un perfil de risc quirúrgic més alt. De la mateixa manera, una major prevalença d'antecedents de neoplàsia maligna entre els casos dels grup de tractament TAVI i tractament mèdic (37,5% i 18,6%, respectivament) respecte del casos del grup Cirurgia (9%), mostra un perfil clínic de major risc o major complexitat entre els casos de grup TAVI i Tractament Mèdic malgrat que les diferències no són estadísticament significatives.

Quant a les diferències o manca de diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament no quirúrgic (TAVI *versus* Tractament Mèdic) en relació a les variables rebuig per aorta en porcellana, rebuig per comorbiditat greu i rebuig pel propi pacient val a dir que només descriuen i expliquen

parcialment les decisions terapèutiques en aquests dos grups de tractament. De forma que l'aorta en porcellana va ser motiu de rebutjar la Cirurgia en el 50% del casos acceptats en el grup TAVI i només ho va fer en el 6,3% dels casos del grup Tractament Mèdic; trobant-se diferències estadísticament significatives entre ambdós grups. Contràriament, no es va observar que la causa de rebuig de Cirurgia per part del propi pacient com estadísticament significativament major entre el casos del grup Tractament Mèdic respecte el grup TAVI ni tampoc la presència de comorbiditat greu. En el cas del rebuig de la cirurgia pel propi pacient no es van observar diferències estadísticament significatives per raons del número baix de casos comparats; però és clínicament rellevant el fet de què un 25% del casos del grup Tractament Mèdic (4 dels 16 casos) va rebutjar la cirurgia el propi pacient en comparació amb el 0% dels pacients del grup TAVI. Tanmateix, l'ausència de diferències estadísticament rellevants quant a la prevalença de comorbiditats greu entre els casos del grup TAVI respecte del grup Tractament Mèdic no s'ha d'avaluar només des del punt de vista estadístic ja que la variable comorbiditat greu (si) no fa referència al nombre de comorbiditats ni a la gravetat d'aquestes i per tant podria haver diferències clínicament rellevants pel que fa a les comorbiditats que aquesta variable no recull. De fet ja hem subratllat que segons les escales de risc EuroSCORE i EuroSCORE logístic els casos en els que es va rebutjar la cirurgia (grups TAVI i tractament mèdic) van mostrar un perfil de risc més alt que s'associa directament a una edat més avançada, a la presència de comorbiditats i a una pitjor situació clínica cardiològica d'aquest pacients.

Pel que fa a les diferències entre els grups de casos intervinguts (grup Cirurgia i grup TAVI) respecte a la mortalitat prèvia a la intervenció programada val a dir

que la major mortalitat entre els pacients del grup TAVI s'explica en part per una estança major en llista d'espera. Aquesta problemàtica amb les llistes d'espera per a TAVI va ser deguda a les restriccions per l'accés a aquesta terapèutica en el centre de referència que van estar presents fins l'any 2016.

En matèria de resultats val a dir que va haber diferències estadísticament significatives entre els diferents grups de tractament de casos als 12 i 24 mesos. De manera que els pacients del grup Tractament Mèdic van mostrar una supervivència del 56,3% als 12 mesos i del 25% als 24 mesos i els dels grups Cirurgia i TAVI van mostrar respectivament una supervivència acumulada del 88,5% i el 75% als 12 mesos i del 84,6% i el 75% als 24 mesos. Charlson *et al.* en el seu estudi sobre decisions terapèutiques en l'EA greu va trobar una supervivència als 12 mesos molt similar a la trobada en el nostre estudi; de manera que el 87,8% del pacients operats i només el 54,7% dels pacients rebutjats per a cirurgia de SVA van sobreviure a l'any. D'altra banda en el Euro Heart Survey la supervivència als 12 mesos va ser del 93,2% entre els casos en els que es va decidir intervenir i del 86,7% en els que es va decidir no operar. També, Van Geldorp *et al.* en un estudi sobre les decisions terapèutiques en pacients amb EA greu simptomàtica de la regió de Rotterdam va observar que la supervivència als 24 i als 48 mesos va ser similar a la del nostre estudi pel que fa al grup de casos intervinguts però va mostrar una supervivència molt superior a la del nostre estudi en els pacients amb tractament mèdic (supervivència del 77% als 12 mesos i del 69% als 24 mesos) i superior a les xifres reportades en altres estudis.^(4,155,158,181,182)

En referència als resultats operatoris dels pacients intervinguts val a dir que no es van trobar diferències estadísticament significatives entre el grup Cirurgia i el grup TAVI, degut al baix nombre de pacients del grup TAVI, encara que si que és interessant observar que la mortalitat del grup TAVI va ser del 0% malgrat el pitjor perfil de risc d'aquest grup.

D'altra banda, la mortalitat operatòria observada a 30 dies en el grup de Cirurgia va ser del 3,95% i no es van trobar diferències estadísticament significatives entre la mortalitat observada i la mortalitat esperada segons les escales de risc EuroSCORE i EuroSCORE II; encara que si que es van trobar diferències significatives si la comparació dels resultats del grup Cirurgia es realitzava amb l'escala de risc EuroSCORE logistic. Així que els resultats quirúrgics ajustats pel risc del nostre estudi són similars i comparables als resultats quirúrgics d'altres estudis. Per exemple, en l'Euro Heart Survey la mortalitat quirúrgica observada entre els pacients amb EA greu operats va anar des del 2,7% en els casos de cirurgia valvular aòrtica aïllada fins al 4,3% de mortalitat en la SVA associada a cirurgia de revascularització coronària. A més, en una subanàlisi del Euro Heart Survey de les decisions terapèutiques en l'EA greu en l'edat avançada (≥ 75 anys) la mortalitat observada entre els 100 pacients sotmesos a SVA va ser d'un 5%. També en un estudi realitzat amb 2000 pacients alemanys sotmesos a cirurgia de SVA es va observar una mortalitat del 3,8% i Holzhey *et al.* van analitzar les dades del GARY alemany trobant una mortalitat per la cirurgia valvular aòrtica aïllada del 2,3% i del 4,1% per la cirurgia combinada; tot i no tenir en compte ni la edat dels pacients ni el risc quirúrgic. Així mateix, Thourani *et al.* van observar una mortalitat global (sense ajustar pel risc i sense categoritzar per edat) del 3% entre els pacients

sotmesos a cirurgia de SVA aïllada en el STS Database dels EEUU entre el 2002 i el 2010. (4,112,156,180,183)

2. Discussió de l'anàlisi bivariada de l'estudi de casos i controls

L'estudi de casos i controls aparellats per gènere i per edat (± 5 anys) no va mostrar diferències estadísticament significatives quant al gènere; això és degut intrínsecament al seu disseny. Amb tot, sí que es va trobar que la edat mitjana dels casos era de 2,1 anys superior a la dels controls. Això es pot explicar pel fet que la participació voluntària en estudis clínics, tant cardiovasculars com d'altres especialitzats mèdiques, s'ha mostrat menor entre els pacients de major edat; sobretot en majors de 60 o 65 anys. No cal dir que tots els controls que van voler participar a l'estudi epidemiològic sobre l'estenosi aòrtica greu acompliren la condició d'emparellament amb els casos segons la condició establerta d'edat del cas ± 5 anys; descartant-se així teòricament un biaix de selecció del grup control. Però és evident que els possibles controls identificats que van acceptar ser inclosos en l'estudi van presentar una edat superior als casos, de forma estadísticament significativa. De totes maneres, aquesta diferència entre la edat mitjana dels casos i els controls va ser minsa i no sembla ser a priori rellevant ni des del punt de vista clínic ni pel contrast de les hipòtesis de l'estudi.^(184–188)

En el CHS es va trobar una associació inversa entre l'alçada i la MVAC. Ferreira-Gonzalez et al., en l'estudi epidemiològic sobre la MVAC en majors de 65 anys realitzat a l'àrea de Barcelona, també va trobar que l'alçada estava, de manera estadísticament significativa, associada inversament amb la gravetat de la MVAC. Així i tot, en l'estudi de casos i controls com que l'alçada mitjana va resultar idèntica a casos i controls ($1,6 \pm 0,1$ m.) no es van trobar diferències

estadísticament rellevants que confirmin la presència d'aquesta associació inversa entre alçada i EA greu en els majors de 65 anys de l'àrea poblacional i geogràfica de les terres de Lleida.^(33,34)

Tampoc es van trobar diferències estadísticament significatives quant al pes entre casos i controls; així que l'IMC mitjà tampoc va mostrar diferències entre ambdós grups malgrat Lidroos et al. van trobar en el Helsinki Ageing Study una relació inversa entre la calcificació de la vàlvula aòrtica i l'IMC postulant que la relació estava mitjançada per la presència d'osteoporosi. Stewart et al. en el CHS també van atribuir l'associació inversa trobada entre l'alçada i la MVAC a la pèrdua d'alçada associada a l'osteoporosi. De totes formes, en una subanàlisi del CHS es va trobar que l'associació entre l'osteoporosi (en concret l'osteoporosi del maluc) i la calcificació valvular aòrtica només existia en homes. Contràriament, en el nostre estudi de casos i controls no es va trobar cap associació entre l'alçada o l'IMC i l'estenosi aòrtica greu; de fet es va trobar que l'IMC i l'alçada mitjana dels casos era un xic superior que la dels controls, sense arribar en cap cas a la significació estadística. De la mateixa manera en l'estudi de prevalença i de factors de risc de MVAC realitzat a Barcelona per Ferreira-González et al. tampoc es va objectivar una associació estadísticament important entre l'IMC i el grau de MVAC.^(33,34,54,55)

Es va trobar un perímetre abdominal major entre casos que entre controls, així com una major prevalença d'obesitat central. Malgrat que aquestes troballes no sempre apareixen als estudis poblacionals sobre els factors de risc de MVAC i d'EA, val a dir que en l'estudi epidemiològic sobre la MVAC en majors de 65 anys fet a Barcelona també es va objectivar l'associació, estadísticament significativa, entre el perímetre abdominal o de la cintura i la MVCA. Això si,

amb un gradient en la magnitud de l'associació entre el grau de severitat de la MVAC i el perímetre abdominal; de forma que a major grau de severitat de la MVAC hi havia una major associació amb aquest factor de risc. Respecte al valor de l'ITB es va trobar en l'estudi poblacional sobre la MVAC fet a Barcelona una associació estadísticament rellevant entre un $ITB < 0,9$ i la MVAC; però no es va mostrar cap associació entre el valor de l'ITB i l'EA severa en l'estudi de casos i controls realitzat al nostre medi ni tampoc en altres estudis epidemiològics realitzats a Europa o als EEUU.^(33,34,47,54,189)

Pel que fa al registre de la TAS i TAD, malgrat la major prevalença de l'antecedent HTA entre el casos, es van descobrir xifres tensionals mitjanes tant sistòliques com diastòliques- inferiors entre els casos. Això s'explica per un major ús de fàrmacs antihipertensius entre els casos respecte dels controls. A més, d'aquesta forma es resol la paradoxa de què es va trobar un millor control tensional entre els casos que entre els controls.

Anàlogament, es va objectivar un millor perfil lipídic en els casos respecte dels controls; amb nivells més elevats de colesterol total i colesterol LDL i nivells més baixos de colesterol HDL. No cal dir que entre el casos va haver una major prevalença en l'ús de fàrmacs hipolipemians (estatives). Així mateix, en l'estudi epidemiològic de la MVAC de Barcelona es van observar un nivells més baixos de colesterol total com més greu era el grau de MVAC; malgrat que l'antecedent d'hipercolesterolèmia era més prevalent a major grau de MVAC. Amb tot, no es van trobar diferències significatives en els nivells de colesterol LDL però sí en una major prevalença d'utilització d'estatives com a tractament de la dislipèmia entre els individus amb MVAC respecte als individus sense esclerosi aòrtica; de manera anàloga a l'estudi de casos i controls. Això no

obstant, Stewart et al. en el CHS van obtenir, en l'anàlisi bivariat, una manca d'associació del colesterol total i del colesterol LDL amb la MVAC però una associació inversa estadísticament significativa del colesterol HDL. D'altra banda, en el Helsinki Ageing Study no es va trobar cap associació entre els nivells de colesterol (total, LDL o HDL) i el grau de calcificació valvular aòrtica. En qualsevol cas, ni en l'estudi americà CHS ni en el Helsinki Ageing Study es va registrar ni l'antecedent d'hipercolesterolèmia ni l'ús de fàrmacs hipolipemians; per tant els resultats d'aquests grans estudis epidemiològics sobre els nivells de colesterol (total, LDL i HDL) com a factors de risc de la MVAC no són comparables amb l'estudi de casos i controls realitzat a l'àmbit poblacional i geogràfic de Lleida o amb l'estudi epidemiològic realitzat a Barcelona, un medi proper a aquell àmbit.^(33,34,54)

No es van trobar en l'estudi diferències significatives quant als nivells de calci en sang entre casos i controls malgrat que en el Helsinki Ageing Study Lindroos et al. va trobar, tant en l'anàlisi bivariada com en el multivariant, una associació entre el calci ionitzat en sèrum i el grau d'estenosi aòrtica i la va atribuir a un possible mecanisme del metabolisme del calci relacionat amb la calcificació valvular aòrtica; però aquesta associació del calci en sang amb la calcificació valvular aòrtica o l'EA no es va demostrar en altres estudis epidemiològics o no es va mantenir en els models de regressió logística de l'anàlisi multivariada.^(42,54,190)

En referència als nivells d'hemoglobina i hematòcrit dels casos de l'estudi, val a dir que aquests nivells es van mostrar inferiors als dels controls amb una associació inversa estadísticament significativa amb l'EA greu en majors de 65 anys. De manera que la hemoglobina mitjana dels casos es va observar que

era de $13 \pm 1,8$ g/dL i la dels controls de $14,4 \pm 3,7$ g/dL. A més, es va trobar una major prevalença d'anèmia entre els casos respecte dels controls. Val a dir que en diversos estudis epidemiològics s'ha associat una elevada prevalença d'anèmia amb la presència, gravetat i pronòstic de l'EA. A més, s'ha descrit que l'anèmia dels pacients amb EA s'associa amb anormalitats en el factor de von Willebrand, alteracions de la funció plaquetària relacionades amb el flux sanguini alterat -amb prolongació del temps de sangria- i de vegades amb l'hemòlisi traumàtica. L'associació d'anèmia per hemorràgia en pacients amb EA i les citades alteracions de l'hemostàsia poden ser considerats diagnòstics de la síndrome de von Willebrand adquirida o bé de la síndrome de Heyde si l'anèmia dels pacients amb EA es manifesta com una hemorràgia gastrointestinal per angiодisplàsia digestiva.⁽¹⁹¹⁻¹⁹⁵⁾

Respecte als FRCV analitzats en l'estudi, val a dir que el tabaquisme (actual o previ) va presentar una major prevalença entre els casos que entre els controls amb diferències estadísticament significatives ($p=0,020$). Aquesta associació del tabaquisme amb la MVAC i l'EA ha estat descrita per la major part dels estudis epidemiològics sobre la MVAC i/o l'EA realitzats; amb tot, en el Helsinki Ageing Study no es va mostrar cap associació. A més, l'hàbit tabàquic també ha estat associat amb la progressió de la MVAC i l'EA en distints estudis clínics i epidemiològics. En l'estudi epidemiològic sobre la MVAC de de l'àmbit poblacional i geogràfic més proper al nostre, és a dir en l'estudi de prevalença i factors de risc de MVAC realitzat a Barcelona, Ferreira-González et al. van observar que com major va ser la severitat de la MVAC major taxa de tabaquisme van presentar els pacients.^(33,34,44,45,47,54,170,196)

Quant a l'antecedent d'HTA com a FRCV associat a l'EA en l'estudi epidemiològic sobre l'EA greu en majors de 65 anys realitzat a Lleida es va mostrar una major prevalença d'HTA entre el casos en comparació dels controls; de manera estadísticament significativa ($p=0,004$). Anàlogament l'estudi epidemiològic longitudinal *CHS* realitzat amb més de 5.000 individus majors de 65 anys va demostrar una associació de l'HTA amb la MVAC. De la mateixa manera en el Helsinki Ageing Study també es va trobar aquesta associació de l'HTA amb la MVAC en l'anàlisi bivariant, que es va mantenir en l'anàlisi multivariant com a predictora de calcificació valvular aòrtica però no d'EA. No cal dir que malgrat altres estudis clínics o epidemiològics també van trobar una associació de l'HTA amb la MVAC i/o l'EA, hi ha algun estudi que no la van trobar. ^(33,34,42,47,54,164,170,197)

Els antecedents d'hipercolesterolèmia i de nivells baixos de Colesterol-HDL es van trobar més, de manera estadísticament rellevant, entre el casos que entre els controls del nostre estudi ($p=0,001$ i $p=0,003$, respectivament). Amb tot, no es van observar diferències significatives des del punt de vista estadístic quant a la prevalença d'obesitat ($p=0,116$), diabetis ($p=0,383$) i història familiar de cardiopatia isquèmica documentada ($p=0,833$). Contràriament, a l'estudi epidemiològic sobre la MVAC de Barcelona es va obtenir una associació de la severitat de la MVAC amb la taxa de hipercolesterolèmia i diabetis; però només la diabetis va mantenir, en l'anàlisi multivariat, aquesta associació amb els graus moderat-greu de la MVAC. Anàlogament, Aronow et al. van descriure a l'any 1987 l'associació de diabetis i nivells baixos de Colesterol-HDL amb la MVAC. Així i tot, Stewart et al. i Lindroos et al, en els estudis epidemiològics més grans sobre la MVAC en gent gran mai realitzats, no van trobar que una

major prevalença de diabetis o d'hipercolesterolèmia s'associés amb la MVAC. De la mateixa manera en altres estudis epidemiològics menors tampoc es va trobar associació de cap dels factors citats amb la presència o la progressió d'EAo.^(33,34,42,45,47,54,170,197)

Pel que respecta a les diferències entre casos i controls, quant a la prevalença dels diferents tractaments farmacològics registrats a l'estudi, cal dir que en l'anàlisi bivariat es va observar una major prevalença de tractament amb antidiabètics orals, ARA II, diürètics, nitrats i anticoagulants orals; coincidint amb els resultats que van trobar Ferreira-González et al. al seu estudi epidemiològic sobre prevalença i factors de risc de MVAC realitzat a Barcelona. Contràriament als resultats del nostre estudi, aquell estudi va trobar diferències estadísticament significatives quant a la prevalença d'estatines i antagonistes del calci però no quant al clopidogrel.⁽³³⁾

Una vegada agrupats els tractaments per grups farmacològics es va observar que hi havia una major prevalença de tractament entre els casos respecte dels controls quant a fàrmacs antidiabètics, antihipertensius, antiarítmics, antiagregants, anticoagulants i nitrats. A més, aquests resultats són congruents amb una major prevalença de diabetis, hipertensió arterial, antecedents neurològics (AVC, majoritàriament) i estenosi carotídia, IAM i intervencionisme cardiològic previ, arrítmia cardíaca (fibril·lació auricular, fonamentalment), i angina classe funcional CCS >1 entre els casos amb EA greu en comparació amb els controls.

En matèria d'història cardiovascular prèvia es va observar al nostre estudi una major freqüència, entre el casos que entre els controls, d'antecedents d'IAM,

d'EAP, ICC o IC i d'intervencionisme cardiològic previ (13,7% vs. 3,6%, 7,8% vs. 2% i 17,65% vs. 0,95%, respectivament). Ferreira-González et al. van trobar també diferències estadísticament significatives en l'anàlisi bivariada quant a major prevalença d'IAM i d'episodis d'ICC entre els pacients amb MVAC. Donat que fins a un 50% o inclús més del pacients amb EA severa presenten malaltia coronària angiogràficament significativa (amb xifres del 30 al 70% en el subgrup de malalts intervinguts mitjançant TAVI) , que l'edat és un factor de risc per a que la malaltia coronària s'associï a la EA greu, que molts dels factors de risc cardiovascular s'han associat tant a la malaltia coronària com a l'EA greu, és lògic esperar una major prevalença de cardiopatia isquèmica entre els pacients amb EAo greu que en la població general. A més, la dispnea per insuficiència cardíaca és un dels símptomes clàssics de l'EA greu. En efecte, en diversos estudis clínics i epidemiològics s'ha trobat un alta prevalença d'IC que va des d'un 9,5 al 35% dels pacients amb EA greu. Aquesta prevalença de fallida cardíaca va ser tan diferent entre els diferents estudis degut, entre altres factors a: la heterogènia definició d'IC entre els diversos estudis, que els pacients d'algun estudi només eren pacients hospitalitzats, o que s'estava valorant un subgrup de pacients amb EA severa intervinguts mitjançant SVA o TAVI. (33,56,57,198–200)

Pel que respecta als antecedents patològics i comorbiditats val a dir que entre els casos de l'estudi respecte dels controls es va observar una major prevalença d'insuficiència renal crònica (28,4% vs. 8,1%), de MPOC en tractament corticoide o broncodilatador (18,6% vs. 11,9%) i d'altres patologies respiratòries (11,8% vs. 7,6%), de fibril·lació o flutter auricular (27,5% vs. 9,5%), d'AVC (8,8% vs. 2,4%), i d'estenosi carotídia (5,9% vs. 0,5%), D'altra

banda, no es van mostrar diferències estadísticament significatives entre casos i controls pel que fa a la prevalença d'antecedents d'arteriopatia perifèrica, patologia digestiva, patologia endocrina i neoplàsia maligna. Anàlogament, Ferreira-González et al. van trobar diferències estadísticament importants entre els pacients amb esclerosi valvular aòrtica lleu-moderada, els pacients amb MVAC moderada-greu i els pacients amb absència de MVAC en quant a la prevalença d'insuficiència renal (6%, 11,8% i 3,4%; respectivament), MPOC (12%, 13,2% i 7,9%; respectivament), fibril·lació auricular (7,2%, 16,9% i 1,5%; respectivament), i ictus (6,9%, 11,8% i 4,8%; respectivament). Tanmateix, de forma similar al nostre estudi no va trobar diferències quant a la prevalença d'arteriopatia perifèrica i de patologia digestiva hemorràgica (hemorràgia digestiva alta o baixa).⁽³³⁾

En relació amb la insuficiència renal i la seva associació amb la MVAC i l'EA, Guerraty et al. van trobar en una subanàlisi dels 1.964 pacients del *The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study* que hi havia una associació inversa de la taxa estimada de filtrat glomerular amb la calcificació valvular aòrtica, de forma que va demostrar una relació d'augment gradual i progressiu entre l'estadi de malaltia renal crònica i l'increment en la calcificació valvular aòrtica. Aquesta associació entre la insuficiència renal i la calcificació de la vàlvula aòrtica va ser resultat independent, una vegada ajustada pels factors de risc cardiovasculars clàssics, en un dels models d'anàlisi multivariant. A més, Kamath et al. en un interessant article de revisió van descriure diversos estudis en els que s'observa que l'augment en els nivells de creatinina i el fet de rebre tractament renal substitutiu mitjançant diàlisi acceleren la progressió de l'EA; Amb tot, Bahler et al. no van trobar que aquesta associació entre els nivells de

creatinina i la progressió de l'EA es mantingués després de l'anàlisi multivariant. Anàlogament, Ix et al, en el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) van trobar que la insuficiència renal només va mostrar una associació modesta amb la MVAC que no es mantenia en l'anàlisi multivariant.^(53,201–203)

Referent a la MPOC, Brown et al. van observar un estudi realitzat en 108,687 pacients, que des del 1997 al 2006 tenien registrada una cirurgia de SVA aïllada en la STS National Database, que fins al 20% d'aquests malalts presentaven MPOC. D'altra banda, Mok et al. van trobar una prevalença del 29,5% de MPOC entre un total de 319 pacients consecutius amb EA severa que van rebre una TAVI, i que la mortalitat a l'any de seguiment era superior entre els pacients amb MPOC. A més, un petit estudi de seguiment ecocardiogràfic de pacients diagnosticats d'EA presentat a l'American College of Cardiology's 67th Annual Scientific Session & Expo de 2018 es van trobar dades que suggerien una progressió de l'EA més ràpida entre els pacients amb MPOC i EA moderada-greu.^(110,204)

Pel que fa a la freqüència de fibril·lació auricular (FA) en pacients amb EA val a dir que en un estudi de prevalença de l'estenosi aòrtica en ancians realitzat a Itàlia, Bordoni et al. van observar una prevalença del 28,6% entre els pacients amb EA greu (sense trobar diferències estadísticament significatives en la prevalença de FA dels pacients amb un grau menor d'EA). Tanmateix, entre els 1.563 pacients amb EA lleu-moderada asimptomàtica, i electrocardiograma registrat, del *Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis Study* es va demostrar una prevalença de fibril·lació auricular (FA) de només el 9,9%. Mentre que en els 2,688 pacients amb EA greu del *SOURCE XT registry*, en els que es va implantar mitjançant TAVI una biopròtesi *SAPIEN XT*, es va manifestar una

prevalença de FA del 35,6%. A més, la FA sembla ser un factor de risc pronòstic entre els pacients amb EA, independentment del grau de severitat de l'estenosi.^(28,205-207)

En referència a l'associació de la MVAC o l'EA amb l'ictus val a dir que Bos et al. en *The Rotterdam Study*, estudi poblacional prospectiu realitzat entre 2003 i 2009 en el que es va fer una tomografia computeritzada multidetector a 2524 participants amb edat mitjana de 69,6 anys per tal d'avaluar calcificació vascular incloent la MVAC, no es va trobar cap associació estadísticament rellevant entre la MVAC i la prevalença o el risc d'incidència d'ictus. De totes maneres, Rodriguez et al. en una subanàlisi del CHS publicada al 2011 van observar una associació de les calcificacions anulars i valvulars del cor esquerre (es a dir de les vàlvules mitral i aòrtica) amb infarts cerebrals silencis detectats per ressonància cerebral. Es a dir, que no tots els estudis realitzats han trobat una associació entre la calcificació mitral o aòrtica i l'ictus; però si que hi hauria una associació de la MVAC amb els infarts cerebrals silencis -que podrien ser explicats en part per microembòlies càlciques- i que no són benignes per haver estat relacionats amb l'aparició posterior de deteriorament cognitiu o ictus.^(35,208,209)

Quant a la prevalença d'estenosi carotídia important cal dir que aquesta depèn a priori de quina sigui la definició ecogràfica de la severitat que es faci (habitualment es considera quan l'obstrucció és hemodinàmicament significativa quan és $\geq 50\%$ i greu quan l'obstrucció és $\geq 70\%$). Novo et al. en un estudi epidemiològic de casos i controls van observar una associació de la EA amb la presència d'aterosclerosi carotídia, de forma que una major gravetat de l'EA es correspon amb un augment en el gruix de la íntima i mitja i de la

placa arterioscleròtica, i va trobar també que un 9.57% dels pacients amb EA presentaven una estenosi carotídia hemodinàmicament significativa. D'altra banda, Anselmi et al. en un estudi amb 1198 pacients intervinguts quirúrgicament per patologia d'una única vàlvula cardíaca va trobar que el 35% dels pacients amb valvulopatia aòrtica presentaven una estenosi carotídia hemodinàmicament significativa però no greu i que un 5,8% mostraven una estenosi carotídia greu. Tanmateix, en un estudi realitzat amb pacients intervinguts mitjançant TAVI també es va trobar una prevalença alta d'estenosi hemodinàmicament significativa i d'estenosi carotídia greu (estenosi carotídia \geq 50% en un 33% dels pacients i estenosi carotídia $>70\%$ en un 9% del pacients). A més, Antonini-Canterin et al. en un estudi angiogràfic -cardíac i carotídi simultàniament- realitzat en pacients amb EA greu, de forma prèvia a la cirurgia de SVA, va mostrar que la presència d'estenosi carotídia significativa (present en un 11% dels malats amb EA greu simptomàtica) es un marcador de malaltia coronària significativa (present en un 33% dels malats amb EA quirúrgica).⁽²¹⁰⁻²¹³⁾

A propòsit de l'associació de l'arteriopatia perifèrica amb la MVAC i/o l'EA cal dir que Ward et al. en un estudi ecocardiogràfic -fet en 309 pacients amb malaltia vascular perifèrica- van mostrar que només entre els pacients amb arteriopatia perifèrica amb ITB $<0,9$ es va trobar una major prevalença d'anomalies ecocardiogràfiques, incloent l'EA no greu. A més en un petit estudi ecocardiogràfic realitzat a Nàpols (Itàlia), Losi et al. van obtenir una prevalença gairebé doble d'esclerosi aòrtica entre malalts amb malaltia vascular perifèrica respecte als malalts amb malaltia coronària. Val a dir que Aronow et al. en un estudi ecocardiogràfic prospectiu realitzat amb 989 homes i 1.998 dones d'edat

avançada van observar que l'EA era present en el 14% dels homes i el 16% de les dones i que l'arteriopatia perifèrica simptomàtica tenia una prevalença del 33% en homes i del 25% en dones; però el més interessant de l'estudi és que van trobar que els homes i les dones amb EA tenien una major prevalença d'arteriopatia perifèrica simptomàtica que els homes i les dones sense EA. A més, la prevalença d'arteriopatia perifèrica augmentava a mesura que la severitat de l'EA augmenta.^(214–216)

Quant a la absència de diferències clínicament rellevants en la prevalença d'antecedents de patologia digestiva entre els casos i els controls del nostre estudi (17,6% vs. 12,9%; $p=0,259$) val a dir que Ferreira et al. en el seu estudi epidemiològic realitzat a l'àrea de Barcelona tampoc va trobar diferències de prevalença d'història d'hemorràgia digestiva alta i baixa entre els pacients amb MVAC i els pacients sense esclerosi valvular aòrtica. Tanmateix, en un estudi epidemiològic realitzat a Irlanda, Pate et al. van observar una associació estadísticament significativa entre l'EA i l'hemorràgia gastrointestinal; amb una prevalença d'hemorràgia gastrointestinal del 3% entre els pacients amb EA avançada. D'altra banda, Godino et al., en un estudi realitzat amb 400 pacients consecutius tractats d'EAo greu mitjançant TAVI van trobar que el 6% d'aquests pacients havia presentat hemorràgia gastrointestinal no relacionada amb angiodisplàsia i un 1,7% dels pacients tenien una síndrome de Heyde (és a dir, una hemorràgia digestiva per angiodisplàsia associada a EA).^(33,217,218)

A propòsit de la prevalença d'antecedents de patologia endocrina en els pacients amb MVCA o EAo val a dir que entre les patologies endocrines s'ha observat que només l'hiperparatiroidisme (relacionat amb el metabolisme del calci) pot associar-se amb la progressió de la EA; però en els estudis

poblacionals no s'ha demostrat que l'hiperparatiroïdisme sigui un factor de risc independent de MVAC o d'EA. De fet, Hekinian et al. en *The COFRASA study* va estudiar ecocardiogràficament i analíticament a 110 pacients majors de 70 anys amb EA (al menys lleugera), trobant que entre els pacients amb nivells baixos de vitamina D hi havia una associació entre la progressió de l'EA i els nivells d'hormona PTH intacta i el hiperparatiroïdisme, sobretot si existia insuficiència renal lleugera concomitant; suggerint que la progressió de l'EA podria estar associada a l'hiperparatiroïdisme secundari.^(34,54,60,219)

Pel que fa a la prevalença d'antecedents de neoplàsia maligna entre els casos i controls de l'estudi sobre l'estenosi aòrtica, val a dir que no es van trobar diferències estadísticament significatives entre els dos grups (12,7% vs. 14,8%; $p=0,631$). Anàlogament, Minamino-Muta et al. van observar que en els 3815 pacients consecutius del registre japonès *CURRENT AS registry* -que avaluava les causes de mort en pacients amb EA severa- la prevalença d'història de neoplàsia maligna era del 14%; A més, entre les causes no cardíagues de mort -tant en la cohort de pacients tractats quirúrgicament com en la de pacients tractats mèdicament- la neoplàsia maligna era la segona en freqüència després de les infeccions (13% i 11% de totes les causes de mort dels pacients amb EA greu morts durant l'estudi).⁽²²⁰⁾

Respecte a la situació clínica cardiològica, el nostre estudi epidemiològic de casos i controls va demostrar una major prevalença de qualsevol grau d'angina entre els pacients amb EA quirúrgica respecte els controls (26,5% vs. 16,7%; $p=0,050$). Malgrat això, la prevalença d'angina entre els casos d'EA greu del nostre estudi no va arribar a les xifres mostrades en l'estudi clàssic de Hakki et al. publicat al 1980. De fet, 2/3 dels malalts de l'estudi de Hakki et al. van

mostrar dolor toràctic i gairebé un 39% dels pacients amb EA greu presentava angina. La presència d'elevada prevalença d'angina en l'EA també va ser documentada en altres estudis els anys 1988 i 2001. Amb tot, en un estudi més recent (2013) realitzat per Nishizaki et al. es va observar que el símptoma més comú entre els 177 pacients amb EA moderada o greu estudiats va ser la dispnea (47,1%), seguit d'angina (12,4%) i síncope (4,7%); i en la regressió logística multivariada es va mostrar que la dispnea i el síncope estaven fonamentalment associats amb la severitat de l'EA però que l'angina estava més relacionada amb la presència de malaltia coronària concomitant que a la gravetat de l'EA.^(56,57,221,222)

A propòsit de l'associació de la dispnea amb l'EA greu, en el nostre estudi es va obtenir una prevalença molt elevada d'algun grau de dispnea (classe funcional NYHA II, III i IV) entre els casos amb EAo greu respecte els controls (89,2% vs 19,4%) i també una diferència estadísticament significativa quant a la prevalença d'una classe funcional més avançada entre els pacients amb EA greu (NYHA CF III-IV: 39,3% vs 7,7; $p < 0,001$). Varadarajan et al., en un estudi realitzat amb 453 pacients amb EA greu, en la que es va descartar el tractament amb cirurgia de SVA, van observar una prevalença de dispnea per ICC en el 42% del pacients. D'altra banda, Lombard et al. en un estudi retrospectiu clàssic realitzat en 397 malalts diagnosticats d'estenosi valvular aòrtica (87,3% dels pacients tenien una EA greu) mitjançant estudi hemodinàmic invasiu va observar que la dispnea va ser el símptoma inicial en el 38,6% del pacients i la prevalença total de la dispnea va ser del 63,0%.^(223,224)

Respecte al qüestionari de qualitat de vida associada a la salut EQ-5D val a dir que Dyer et al. -en una recerca estructurada de la literatura i metaanàlisi- van mostrar que existeix, amb caràcter general, evidència científica que recolza la fiabilitat i validesa del qüestionari EQ-5D en estudis sobre malalties cardiovasculars. A més, Hernández et al. van mostrar la validesa de la versió espanyola de l'EuroQol 5D-5L per a mesurar l'estat de salut auto-percebut per la població espanyola i van aportar valors normatius de l'EuroQol 5D-5L de manera anàloga a com ho havien fet prèviament García-Gordillo et al.^(153,225,226)

Referent a les diferències estadísticament significatives entre els casos i controls de l'estudi sobre l'EA greu realitzat a Lleida, no cal dir que els casos van presentar una pitjor mobilitat, cura personal, desenvolupament de les activitats quotidianes, més dolor, major ansietat, i a més, menor índex o utilitat mitjana de l'EuroQol 5D-5L i pitjors puntuacions de salut en l'EVA, que els controls. Encara que no hi ha estudis epidemiològics en els que es compari la qualitat de vida associada a la salut mitjançant l'EuroQol 5D-5L entre pacients amb EA greu i pacients, aparellats per edat i gènere, d'una determinada àrea poblacional i geogràfica, si que trobem estudis sobre qualitat de vida realitzats amb aquest qüestionari de salut en pacients sotmesos a SVA i/o TAVI.^(153,225,226)

Quant als valors normatius de l'EuroQol 5D-5L de les utilitats i l'EVA de la població espanyola mostrats per García-Gordillo et al., cal destacar que els grups d'edat que comprendrien als pacients del nostre estudi epidemiològic són tres: primer grup de 60 a 69 anys, segon de 70 a 79 anys i tercer de 80 a 89 anys. Els valors normatius (mitjana \pm desviació típica) del primer grup d'edat mostrar un índex o utilitat mitjana de l'EQ-5D-5L de $0,885 \pm 0,196$ i una EVA

mitjana de $70,90 \pm 18,3$, els del segon grup d'edat van exhibir una utilitat mitjana de $0,814 \pm 0,250$ i una EVA mitjana de $65,73 \pm 19,44$, i finalment els del grup d'edat entre 80 i 89 anys van tenir uns valors mitjans d'utilitat i d'EVA del $0,665 \pm 0,356$ i del $59,26 \pm 20,62$, respectivament. Aquests valors contrasten amb la utilitat mitjana de $0,7 \pm 0,2$ i l'EVA mitjà de $55,8 \pm 17,6$ dels casos i la utilitat mitjana de $0,8 \pm 0,2$ i l'EVA mitjà de $67,9 \pm 21,9$ dels controls que es van obtenir en el nostre estudi epidemiològic de casos i controls (amb rang interquartílic de les utilitats de l'EuroQol de $0,7 [0,5 - 0,8]$ en els casos i $0,9 [0,8 - 1]$ en els controls).⁽²²⁶⁾

Pel que respecta als estudis sobre qualitat de vida realitzats amb l'EuroQol 5D-5L en pacients sotmesos a SVA i/o TAVI val a dir que a l'entrada a aquests estudi es va fer una determinació basal de la qualitat de vida associada a la salut. Després del procediment (SVA o TAVI) es van fer una o més determinacions de la qualitat de vida durant el seguiment; i en alguns estudis es van comparar els resultats entre els diversos grups de tractament (SVA versus TAVI, per exemple). Kaier et al. en un estudi longitudinal de la qualitat de vida en 169 pacients majors de 75 anys (d'edat mitjana $82,15 \pm 5,16$ anys) sotmesos a SVA o TAVI van observar un índex de l'EQ-5D utilitat mitjana de $0,78 \pm 0,23$. En una subanàlisi dels 628 pacients d'edat avançada amb EA greu simptomàtica d'alt risc de complicacions quirúrgiques del *PARTNER study* que van ser sotmesos a Cirurgia de SVA o a TAVI (transfemoral o transapical) es va observar que no hi havia diferències significatives en el qüestionari basal quant a l'utilitat EuroQol al comparar els pacients sotmesos a TAVI amb els sotmesos a SVA, en la cohort transfemoral ($0,66 \pm 0,20$ i $0,66 \pm 0,21$, respectivament; $p=0,77$); però sí que hi havia diferències significatives entre ambdós grups ($0,67 \pm$

0,19 i $0,72 \pm 0,17$, respectivament; $p= 0,77$), en la cohort transapical. Anàlogament, Baron et al. van estudiar la qualitat de vida en 1833 pacients amb EA greu simptomàtica de risc quirúrgic intermedi sotmesos a SVA versus TAVI del *PARTNER 2 study*. En el qüestionari basal no es van trobar diferències estadísticament rellevants entre la qualitat de vida dels pacients per SVA versus per TAVI, en cap de les dues cohorts (cohort transfemoral i cohort transtoràcica), en relació amb les utilitats de l'EQ-5D (en la cohort transfemoral: $0,75 \pm 0,17$ i $0,73 \pm 0,17$, respectivament; $p= 0,17$. En la cohort transtoràcica: $0,74 \pm 0,16$ i $0,74 \pm 0,17$, respectivament; $p= 0,83$). D'altra banda trobem molts estudis de qualitat de vida realitzats en pacients sotmesos a TAVI entre els que destacarem els que enumerem seguidament. En un estudi realitzat als Països Baixos en pacients d'edat avançada (mediana d'edat de 84 anys amb rang interquartílic [80 - 87]) amb estenosi aòrtica greu d'alt risc quirúrgic sotmesos a TAVI es va observar que la mediana de l'utilitat de l'EuroQol basal dels 137 pacients considerats de va ser de 0,62 amb un rang interquartílic [0,366 – 0,805] i de l'EVA de 65 amb rang interquartílic [50 – 75]. Així mateix, Lange et al. van estudiar la qualitat de vida basal (abans del procediment) i post-procediment amb l'EuroQol 5D-5L en 2288 pacients amb edat mitjana elevada (80.6 ± 6.1 anys) sotmesos a TAVI del *GARY registry (German Aortic Valve Registry)*. Els pacients d'aquest registre sotmesos a TAVI transvascular l'EVA va presentar una EVA amb mitjana de 52,6% i els que van rebre una TAVI transapical l'EVA va mostrar una EVA amb mitjana de 55,6% (en aquest estudi no es va detallar la desviació típica del valor de les mitjanes). També, Osnabrugge et al. van estudiar a 436 pacients d'edat mitjana elevada ($84,0 \pm 8,5$ anys) amb EA greu i alt risc quirúrgic sotmesos a TAVI transfemoral del

CoreValve U.S. Trial i van trobar que en l'avaluació basal de la qualitat de vida associada amb la salut la utilitat de l'EuroQol tenia una mitjana de $0,65 \pm 0,24$. Anàlogament, Baron et al. van estudiar els 1078 pacients d'edat avançada ($81,9 \pm 6,6$ anys) amb EA greu de risc quirúrgic intermedi de l'estudi *PARTNER S3i Trial* i van trobar un índex d'EuroQol amb mitjana $0,75 \pm 0,16$.⁽²²⁷⁻²³¹⁾

El qüestionari genèric de salut SF-12 deriva del qüestionari SF-36 original que és una de les mesures genèriques de la qualitat de vida associada a la salut més extensivament validades i usades. Els components sumaris físic i mental del SF-12 s'ha comprovat que es correlacionen molt bé amb els components físic i mental originals del SF-36. Aquests components físic i mental estan estandarditzats i la seva interpretació basada en normes poblacionals de referència; de manera que les puntuacions dels components sumaris físic i mental s'escalen en relació a la puntuació de la població de referència que té una mitjana de 50 i una desviació estàndard de 10. Així que puntuacions superiors a 50 impliquen millor estat de salut que la població general i inferiors puntuacions es donen quan l'estat de salut és pitjor. A més, en el cas del SF-36, s'ha comprovat que hi ha una molt alta correlació (0,998 en el component física i 0,995 en el component mental) entre el càlcul dels components sumaris usant els algorismes estàndards de la població de referència (Estats Units) i els algorismes de la població de referència espanyola; de forma que la puntuació de la població de referència espanyola utilitzant els algorismes estàndards (població de referència dels Estats Units) té, respectivament, pel component físic i pel component mental una mitjana de 50,9 amb desviació estàndard de 9,8 i una de 51,8 amb desviació estàndard de 9,4.^(135,147,148,150,232)

D'altra banda, en l'estudi epidemiològic de casos i controls realitzat es va mostrar una pitjor puntuació del component sumari físic ($34 \pm 7,9$ vs. $43,9 \pm 9,8$) i de la component mental ($39,9 \pm 9,1$ vs. $45,7 \pm 7,6$) -del qüestionari de salut SF-12 administrat- en els pacients amb EA greu respecte dels pacients de la població control de referència; amb diferències estadísticament significatives en ambdós casos ($p < 0,001$). També es van trobar diferències estadísticament rellevants per cadascuna de les preguntes del qüestionari SF-12, sempre en el sentit d'una pitjor valoració de la qualitat de vida en els casos amb EA quirúrgica respecte als controls de referència de l'estudi. Aquestes diferències estadísticament significatives també es van observar per cadascuna de les 8 dimensions de salut en que es poden agregar les preguntes del qüestionari SF-12 en els casos amb EA greu respecte als controls de la població de referència del mateix àmbit d'Atenció Primària.

Pel que respecta a les normes de referència per al qüestionari de salut SF-12 v2 (versió 2) basades en la població general de Catalunya, val a dir que Schmidt et al. van obtenir, en els dos grups estratificats d'edat que comprendrien als pacients del nostre estudi epidemiològic (el grup de 65 a 74 anys i el grup de ≥ 75 anys), les puntuacions mitjanes dels components sumaris físic i mental que s'enumeren en les següents línies. En el grup de 65 a 74 anys d'edat el component sumari físic va mostrar una mitjana de 44,2 amb desviació estàndard de 11,3 (IC 95% 43,3 – 45,2) i el component mental de 50,1 amb desviació estàndard de 12,5 (IC 95% 49,0 – 51,2). I en el grup de majors de 75 anys els components sumaris físic i mental van manifestar unes mitjanes de 40,2 amb desviació estàndard de 13,3 (IC 95% 38,9 – 41,6) i de 50,3 amb desviació estàndard de 12,0 (IC 95% 49,1 – 51,5), respectivament.⁽²³³⁾

Tot i que, no hi ha estudis epidemiològics en els que es compari l'estat general de salut mitjançant el qüestionari SF-12 entre pacients amb EA greu i pacients de la població general d'una determinada àrea poblacional i geogràfica, si que trobem un estudi realitzat per van Geldorp et al. sobre la qualitat de vida realitzat amb 191 pacients consecutius (132 pacients simptomàtics) amb EA greu de l'àrea de Rotterdam (Països Baixos) mitjançant el qüestionari SF-36v2. En aquest estudi es va comparar la qualitat de vida dels pacients amb EA greu simptomàtica en relació amb les puntuacions sumàries normalitzades de la població general d'Holanda estratificades en 3 grups d'edat (grup de 41 a 60 anys, grup de 61 a 70 anys, i grup de > 70 anys) . En els dos grups d'edat comparables als dels casos i controls del nostre estudi, es va observar uns components sumaris físic i mental amb puntuació de $36,2 \pm 9,7$ i $47,8 \pm 10,2$ en el cas del grup de 61 a 70 anys i de $36,5 \pm 9,8$ i $47,3 \pm 12,7$ en el grup de > 70 anys. Anàlogament al nostre estudi epidemiològic, van Geldorp et al. van demostrar diferències estadísticament rellevants ($p < 0,05$) respecte als components PCS i MCS entre els pacients amb EA greu simptomàtica dels grups d'edat 61-70 anys i > 70 anys de l'estudi i la població de referència d'Holanda (la puntuació normalitzada en el grup d'edat 61-70 anys de la població general holandesa va presentar un PCS de 44,1 i un MCS de 53,2; En els grup d'edat > 70 anys aquesta puntuació normalitzada va mostrar un PCS de 40,7 i un MCS de 51,6). A més, aquest estudi realitzat a l'àrea de Rotterdam també va trobar diferències estadísticament significatives en 6 dels 8 dominis de salut del SF-36 en el grup d'edat 61-70 anys (en tots els dominis amb excepció del domini de dolor corporal i de l'escala de salut mental) i en 7 dels 8 dominis de salut (amb excepció del dolor corporal) en el grup d'edat > 70 anys;

així que els pacients > 60 anys amb EA greu simptomàtica de l'estudi holandès van mostrar un pitjor estat general de salut en la major part dels 8 dominis del qüestionari SF-36v2 que la població general holandesa de la mateixa edat. També existeix un estudi realitzat a Espanya que compara mitjançant el qüestionari de salut SF-12 la qualitat de vida de 163 pacients majors de 75 anys sotmesos a SVA, però durant el seguiment postoperatori; sense incloure malauradament les dades basals de qualitat de vida dels malalts amb EA quirúrgica.^(141,234)

De la mateixa manera trobem estudis interessants sobre qualitat de vida realitzats amb el qüestionari de salut SF-12 en pacients sotmesos a SVA o TAVI amb dades basals (prèvies a la intervenció) i durant el seguiment (post-procediment). De fet, Reynolds e al., en l'estudi *PARTNER Trial (Cohort A)* van analitzar la qualitat de vida basal (pre-procediment) i a l'1, 6 i 12 mesos després del procediment en pacients d'edat avançada (edat mitjana de 83 anys) sotmesos a TAVI versus pacients operats de SVA. En la cohort de TAVI transfemoral no es van trobar diferències estadístiques significatives quant a les puntuacions basals dels components sumaris físic i mental entre els pacients sotmesos a TAVI i els candidats a SVA; mostrant-se una PCS de $29,7 \pm 7,7$ vs. $30,6 \pm 8,1$ i una MCS de $47,0 \pm 11,5$ vs. $47,1 \pm 11,0$. D'altra banda, en la cohort transapical es van observar una PCS de $29,4 \pm 7,4$ vs. $31,7 \pm 8,5$ i una MCS de $46,6 \pm 11,4$ vs. $48,7 \pm 9,6$. En el *CoreValve U.S. Trial*, Osnabrugge et al., no només van estudiar la qualitat de vida associada a la salut amb el qüestionari EuroQol 5D-5L, en pacients amb EA greu d'alt risc quirúrgic sotmesos a TAVI transfemoral, sinó que van estudiar-la amb el SF-12, trobant un PCS de $28,5 \pm 8,3$ i un MCS de $45,8 \pm 12,3$. Finalment, en l'estudi

PARTNER 2 Randomized Clinical Trial, Baron et al. van comparar, de forma basal i en el seguiment post-intervenció, l'estat general de salut entre els pacients sotmesos a TAVI (cohort transfemoral i cohort transtoràcica) i els pacients sotmesos a cirurgia de SVA, mitjançant el qüestionari EuroQol 5D-5L, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire i SF-36. Donat que el PCS i el MCS del SF-12 es correlacionen molt bé amb els components sumaris originals del SF-36, és interessant assenyalar els resultats observats en aquest estudi en relació al qüestionari SF-36 en la cohort transfemoral (TAVI vs SVA: PCS $36,2 \pm 9,0$ vs. $36,1 \pm 8,7$; $p=0,77$. MSC $48,7 \pm 1,2$ vs. $47,5 \pm 11,6$; $p=0,81$) i en la transtoràcica (TAVI vs. SVA: PCS $35,5 \pm 8,6$ vs. $35,3 \pm 8,9$; $p=0,81$. MSC $48,9 \pm 11,7$ vs. $48,3 \pm 12,1$; $p=0,63$).^(135,228,235)

En relació amb la força d'associació dels FRCV, comorbiditats, i resultats dels qüestionaris de salut EuroQol 5D-5L i SF-12 amb l'EA greu expressada com a *ORc* (IC95%) val a dir que en els diferents estudis epidemiològics sobre FRCV i MVAC i/o EA realitzats no trobem les *ORc* (IC95%). La magnitud d'aquesta associació amb l'EA i/o MVAC s'expressa en aquests estudis, una vegada ajustada per diferents factors clínics, en forma de *ORa* i la discutim en la següent secció de la discussió. Tanmateix, no s'observen grans diferències entre els valors crus i ajustats i per tant els comentaris que es fan en la secció corresponent també en serien d'aplicació. Cal assenyalar que en l'anàlisi cru es detecta una associació de l'EA amb els factors de risc cardiovasculars (obesitat central *ORc*=2,43; tabaquisme *ORc*=1,82; HTA *ORc*=2,45; hipercolesterolèmia *ORc*=2,40; i nivells baixos de Colesterol-HDL *ORc*=2,21), de forma similars als observats a d'altres estudis. També es va observar una associació de l'EA amb els factors clínics i comorbiditats: insuficiència renal crònica (*ORc*=5,05),

accident vascular cerebral ($ORc=3,97$), estenosi carotídia ($ORc=13,6$) i nivells d'hemoglobina ($ORc=0,74$). L'EA greu també va presentar una pitjor valoració de les 12 preguntes, de les 8 dimensions de salut i dels components sumaris físic i mental del qüestionari de salut SF-12.^(33,34,42,54)

3. Discussió del models de regressió logística de factors de risc cardiovascular, comorbiditats i del nivell de qualitat de vida associats a l'estenosi aòrtica

L'EA calcificada greu, etapa final de la MVAC, és conseqüència d'un procés actiu patològic de remodelat degeneratiu -similar al remodelatge vascular de l'aterosclerosi- que involucra fenòmens inflamatoris i de calcificació sobre vàlvules aòrtiques tricúspides normals o sobre vàlvules anòmales, sobretot vàlvules bicúspides.^(3,8,9)

Alguns dels FRCS es postula que juguen un paper fonamental en els esdeveniments etiopatogènics inicials de la MVAC i també en la progressió de l'EA. L'EA calcificada i l'aterosclerosi comparteixen bastants dels FRCV; encara que no s'associen amb la MVAC o l'EA, ni tots ni els mateixos FRCV en els diferents estudis epidemiològics i clínics realitzats. D'altra banda, alguns dels FRCV s'associen a les etapes inicials de la MVAC però no a la progressió de la EA. Així mateix, diversos FRCV també s'associen, amb diferent grau de significació estadística segons els estudis considerats, a la taxa de progressió de l'EA i a altres comorbiditats associades amb la MVAC o l'EA com pot ser l'arteriopatia carotídia, l'AVC, l'arteriopatia perifèrica i la malaltia arterial coronària. Tanmateix, els FRCV són quelcom poc predictors de MVAC; això suggereix que hi ha altres factors clínics que podrien contribuir en l'inici i la progressió de la MVAC.^(7,10,27,34,42,189,219,236)

Amb l'objectiu de determinar quins són els factors de risc clínics, entre ells els FRCV, que s'associen de forma significativa a l'EA greu quirúrgica -en individus majors de 65 anys de les terres de Lleida- es va construir, a partir de l'anàlisi multivariant, un model de regressió logística per determinar quins són els factors de risc que s'associen amb l'EA severa al nostre medi (anomenat model de factors de risc cardiovasculars).^(Taula 35)

Amb el model de regressió logística FRCV del nostre estudi epidemiològic es va trobar una associació estadísticament significativa entre l'edat ($ORa=1,08$; IC95%: 1,03–1,13; $p<0,001$), la HTA ($ORa=2,41$; IC95%: 1,23-4,72; $p=0,010$), la hipercolesterolèmia ($ORa=2,67$; IC95%: 1,54-4,64; $p<0,001$) i el tabaquisme $ORa=2,60$ (IC95%: 1,48-4,58; $p<0,001$), les xifres baixes de Colesterol-HDL ($ORa=2,20$; IC95%: 1,25-3,88; $p=0,007$), i l'EA greu. A més, la corba ROC (Receiving Operating Characteristic curve) del model de regressió logística dels factors de risc cardiovasculars va mostrar una bona discriminació d'aquesta associació. De fet, com que l'àrea sota la corba ROC és de 0,74 (0,68-0,80) aquest model té la capacitat predictiva de mostrar una major associació dels factors de risc cardiovasculars del model en els pacients amb EA (casos) que en els pacients sense EA (controls) en un 74% de les vegades.^(Taula 35 i Figura 34)

Ferreira et al., en l'estudi epidemiològic sobre la prevalença i els factors de risc associats de la MVAC realitzat a l'àrea de Barcelona, van explorar l'associació de potencials factors de risc i la gravetat de la MVAC mitjançant regressió logística multinomial, en el grup de MVAC lleu a moderada i en el grup de MVAC moderada a greu. En el grup de pacients més semblant al nostre, és a dir en els pacients amb MVAC moderada a greu ajustats pel gènere, van trobar que l'edat (augment en 5 anys), el tabaquisme, la HTA, el perímetre abdominal

(increment en 3 cm.), l'ITB $<0,9$, la diabetis i la insuficiència renal presentaven una associació estadísticament significativa amb la MVAC. A més la diabetis i la insuficiència renal es van associar a la MVAC només en el grup amb MVAC moderada a greu però no en el de MVAC lleu a moderada. De totes maneres la manca d'associació de la hipercolesterolèmia a la MVAC mostrada en aquests estudi podria ser deguda a que l'hipercolesterolèmia sembla estar definida pels nivells de colesterol total i LDL en sang, que poden ser influenciats pel tractament amb estatines, i no per l'antecedent clínic o història d'hipercolesterolèmia. D'altra banda, Lindroos et al. en el Helsinki Ageing Study, -un estudi epidemiològic publicat al 1994- van observar en l'anàlisi multivariat que només l'edat, la hipertensió i un IMC baix s'associaven de forma estadísticament significativa amb la calcificació valvular aòrtica, i que l'edat i els nivells de calci en sèrum eren els únics factors que es van associar amb l'EA. De forma que ni el gènere, el tabaquisme, la diabetis o la dislipèmia van mostrar una associació estadísticament rellevant amb la calcificació valvular aòrtica o amb l'EA. Amb tot, Stewart et al, van publicar dades epidemiològiques del CHS relatives a la prevalença de la MVAC i l'EAo en ≥ 65 anys, i als factors clínics associats. En el model de regressió logística fet van evidenciar que l'edat (OR=2,18; IC95% 2,15-2,20; $p<0,001$), el gènere masculí (OR=2,03; IC95% 1,7-2,5; $p<0,001$) i la LPA (OR=2,18; IC95% 2,15-2,20; $p>0,001$) es correlacionaven fortament amb la prevalença de MVAC o EA i que la història d'HTA (OR=1,23; IC95% 1,1-1,4; $p=0,002$), el tabaquisme actiu (OR=1,35; IC95% 1,1-1,7; $p=0,006$), el Colesterol-LDL (OR=1,12; IC95% 1,03-1,23; $p=0,008$) i l'alçada en cm. (OR=0,84; IC95% 0,75-0,93; $p=0,001$), s'associaven amb una magnitud menor amb la presència d'esclerosi aòrtica o EA.^(33,34,54)

Anàlogament al model de FRCV, es va construir un model de regressió logística per assenyalar quins són les comorbiditats que s'associen amb l'EA severa quirúrgica en pacients majors de 65 anys de les terres de Lleida (anomenat model de comorbiditats). Aquest model d'anàlisi multivariant és interessant perquè avalua l'associació d'aquestes comorbiditats amb l'EA tenint en compte que algunes comorbiditats comparteixen factors de risc cardiovasculars en la seva etiopatogènia i que aquestes comorbiditats podrien estar relacionades des del punt de vista fisiopatològic amb el desenvolupament de l'EA, sobretot en la seva progressió. Aquest model de comorbiditats va trobar una associació estadísticament significativa entre l'AVC ($ORa=4,14$; $IC95\%: 1,20-14,2$; $p=0,024$), l'estenosi carotídia ($ORa=14,5$; $IC95\%: 1,61-129$; $p=0,017$) i la insuficiència renal crònica ($ORa=3,78$; $IC95\%: 1,88-7,59$; $p<0,001$) i una associació inversa estadísticament rellevant dels nivells d'hemoglobina en sang ($ORa=0,76$; $IC95\%: 0,65-0,90$; $p<0,001$). Així mateix, la corba ROC del model de regressió logística de comorbiditats va mostrar una àrea sota la corba de 0,74 (0,68-0,80), de forma que aquest model va evidenciar una bona discriminació de l'associació de les diferents comorbiditats amb l'EAO i una capacitat predictiva de mostrar una major associació de comorbiditats del model en els casos que en els controls en un 73% de les vegades. (Taula 36 i Figura 35)

Pel que fa a la insuficiència renal val a dir que Ferreira et al. en el seu estudi van mostrar en l'anàlisi multivariant que la insuficiència renal s'associava al grau moderat-greu de la MVAC però no al grau lleu-moderat. De fet, com que la insuficiència renal porta a un desenvolupament ràpid de l'aterosclerosi, ells propugnen que això pot fer que el fracàs renal s'associï als estadis avançats de

la MVAC. Si s'estudia la relació inversa, es a dir l'associació entre la MVAC i la malaltia renal crònica, s'observen resultats interessants. Gerraty et al. en el *CRIC study* van observar que la taxa de filtrat glomerular estimat en malalts amb insuficiència renal no terminal s'associa -de manera dosi-dependent- amb la MVAC de forma independent als FRCV clàssics però no quan s'afegeix al model de regressió els "nous" FRCV com la proteïna C reactiva (PCR), la homocisteïna plasmàtica total, la LPA, i l'àcid úric. Aquests resultats van fer formular als autors de l'estudi la hipòtesi de que l'associació entre la insuficiència renal crònica i la MVAC podria estar relacionada amb l'increment dels nivells de PCR i homocisteïna, que al seu torn reflexa una alteració del metabolisme de la metionina o de l'estat de metilació i un medi sistèmic inflamatori en aquests pacients amb patologia renal crònica. Per contra, Ix et al. (estudi *MESA*), i Bahler et al., no van trobar cap associació estadísticament significativa després de l'anàlisi multivariat entre una taxa de filtrat glomerular estimat $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ i la MVAC, i entre associació entre els nivells de creatinina i la progressió de l'EA, respectivament. Anàlogament, Fox et al. entre els pacients del Framingham Offspring Study (1995-1998) no van trobar una associació estadísticament rellevant entre la malaltia renal crònica i l'esclerosi valvular aòrtica o la calcificació anular aòrtica. En efecte, la relació entre la insuficiència renal crònica i una calcificació valvular important (mitral i aòrtica) es va mostrar marcadament atenuada després de ser ajustada pels FRCV en l'anàlisi multivariat; suggerint els autors d'aquest estudi que els factors de risc que comparteixen la malaltia renal crònica i la calcificació valvular (mitral i aòrtica) podrien explicar parcialment la prevalença de calcificació valvular en la malaltia renal crònica. Malgrat això la insuficiència renal crònica si que va

mostrar associació significativa després de l'ajust multivariat amb la calcificació anular de la vàlvula mitral.(33,53,201,237)

Pel que respecta a l'associació de l'AVC amb la MVAC o l'EA val a dir que Ferreira et al., anàlogament als resultats del nostre estudi, van mostrar una associació estadísticament significativa de l'AVC amb la MVAC però que no es va mantenir en el model multinomial de regressió. Això pot ser degut en part a que l'EA eventualment podria ser un factor de risc per l'AVC (i no a l'inrevés) o bé a que l'AVC comparteix FRCV amb l'EA (i no és per tant un autèntic factor de risc d'EA); aquestes mateixes explicacions podrien ser vàlides per aplicar-les a la resta de comorbiditats analitzades al nostre estudi. Si analitzem l'associació inversa, es a dir l'associació de la MVAC amb l'AVC trobem que - malgrat la MVAC ha estat establida com a factor de risc d'esdeveniments cardiològics majors de forma independent dels FRCV clàssics o de la calcificació coronària- en el *Rotterdam study* Bos et al. van assenyalar que no s'associava la MVAC amb la prevalència d'AVC o el risc d'AVC incident; suggerint que els efectes tromboembòlics de l'EA són el suficientment limitats com per no poder incrementar la incidència d'AVC. Així mateix, Rodriguez et al. en 2.680 pacients del *CHS* sense antecedents d'ictus o d'AIT van confirmar amb models de regressió logística ajustats (per edat, gènere, IMC, FRCV i comorbiditats) que la presència de qualsevol calcificació anular o valvular, aòrtica o mitral, s'associava amb la troballa d'infarts cerebrals silencis en la ressonància cerebral. A més, el grau de la calcificació anular o valvular va mostrar una relació directa amb la presència d'infarts silencis a les neuroimatges de la ressonància magnètica. Però en cap dels models de regressió que van utilitzar no van trobar una associació independent de la MVAC amb els infarts

silents de la ressonància cerebral. Val a dir que la troballa d'infart cerebral silent a la neuroressonància no és benigna ja que s'associa amb deteriorament cognitiu i AVC en el futur. Tanmateix, s'especula que aquestes lesions cerebrals puguin tenir un origen vascular possiblement relacionat amb microembòlies i isquèmia microvascular.^(33,35,208,209,238-242)

A propòsit de l'associació de l'estenosi carotídia amb la MVAC i l'EA cal dir que difícilment trobarem cap estudi clínic o poblacional que avalui directament l'associació de l'aterosclerosi o l'estenosi carotídia amb la MVAC o l'EA de forma que mostri aquesta associació en un model de regressió logística ajustat pels FRCV o altres factors com l'edat o el gènere. Però trobem alguns estudis que estudien altres tipus d'associacions entre l'EA i l'estenosi carotídia. De fet, en un estudi de la prevalença d'estenosi carotídia asimptomàtica entre 1198 pacients sotmesos a *screening* mitjançant Ecografia-Doppler carotídia previ a cirurgia valvular, Anselmi et al, van fer una anàlisi multivariant (regressió logística múltiple) per obtenir que entre els predictors de la troballa d'una estenosi carotídia hemodinàmicament significativa es troba l'edat avançada (≥ 75 anys), la malaltia valvular aòrtica, la malaltia renal crònica i l'arteriopatia vascular perifèrica. Anàlogament, Antonini-Canterin et al., en un estudi angiogràfic realitzat en pacients sotmesos a cirurgia de SVA -en el que s'estudiava l'associació de la malaltia coronària i arteriopatia carotídia en pacients amb EA greu sotmesos a SVA- va descriure que els factors predictors independents de malaltia coronària significativa després de l'anàlisi multivariat eren (i) la presència d'arteriopatia carotídia, (ii) l'angor pectoris com a símptoma de presentació de l'EA i (iii) l'edat superior a 64 anys.^(212,213)

Anàlogament als models de FRCV i comorbiditats, en l'anàlisi multivariant del nostre estudi epidemiològic es va crear un altre model de regressió logística resultant de la unió del model de FRCV i el model de comorbiditats i que va rebre la denominació de model basal. Aquest model basal, que inclou els FRCV i les comorbiditats que van demostrar una associació estadísticament significativa amb l'EAo en els seus respectius models, es va utilitzar posteriorment per ajustar els diferents models de regressió logística múltiple de qualitat de vida creats. En el model basal mantenen l'associació estadísticament amb l'EA tots els FRCV, a excepció de la HTA, i totes les comorbiditats que també ho eren en els seus respectius models (el model de FRCV i en el model de comorbiditats). L'associació significativa després de l'anàlisi multivariat de l'edat, l'hemoglobina, el tabaquisme, la hipercolesterolèmia, les xifres alterades de colesterol HDL, l'AVC, l'arteriopatia carotídia i la malaltia renal crònica ja l'hem discutit en els paràgrafs previs. De tota manera el fet de que la HTA no mantingui la seva associació independent amb l'EA greu en el model basal de regressió logística podria ser degut en part a que la HTA constitueix un factor de risc molt important d'AVC en l'edat avançada i a que l'HTA pot arribar a tenir una prevalença de fins el 90% entre els pacients amb insuficiència renal crònica mentre que la prevalença sol ser inferior al 60% entre els individus sense IRC.⁽²⁴³⁻²⁴⁵⁾

En relació als models de regressió logística múltiple creats a partir del qüestionari de salut EuroQol 5D-5L val a dir que es van evaluar de forma independent els valors de l'EVA (categoritzant-se en EVA > 70: si o no) i els valors de cadascun dels 5 ítems o preguntes del qüestionari (en una escala de l'1 al 5 que va des de l'absència del problema fins que el problema està molt

present) i també es va crear un model complexe de regressió logística amb l'anàlisi simultània de tots els valors. En tots els casos es va utilitzar el model basal per ajustar els resultats dels models de regressió logística creats; és a dir es van ajustar tots els models per l'edat, l'hemoglobina, el tabaquisme, la hipercolesterolèmia, les xifres baixes de colesterol HDL, l'AVC, l'arteriopatia carotídia i la malaltia renal crònica. Es va observar que uns valors pitjors en relació amb la mobilitat (ítem 1 del qüestionari EQ-5D) i amb la realització d'activitats quotidianes (ítem 3) es van associar de forma estadísticament significativa amb l'EA greu dels casos en comparació amb els controls. I que una millor valoració de l'EVA (EVA >70) de l'EQ-5D es va associar de forma inversa estadísticament significativa amb la presència d'EA greu. En el model de regressió logística final es va mantenir l'associació de l'ítem 3 (activitats quotidianes) i l'EVA >70. En tots els models creats a partir del qüestionari de l'EuroQol 5D-5L l'àrea sota les respectives corbes ROC van mostrar una bona discriminació i capacitat predictiva del pitjor grau de valoració dels diferents ítems de qüestionari i de l'EVA en l'EA greu.

Diferents publicacions han suggerit la utilitat dels qüestionaris de qualitat de vida en la patologia cardiovascular. Tanmateix, no trobem cap estudi en el que es mostri la qualitat de vida segons el qüestionari de qualitat de vida associada a la salut EuroQol 5D-5L dels pacients amb EA greu d'un determinat àrea geogràfica i poblacional i que a més els resultats estiguin ajustats segons factors de risc i comorbiditat.^(135,153,246-249)

Anàlogament amb el fet amb el EuroQol 5D-5L, també es van crear models de regressió logística del qüestionari SF-12 d'una banda per avaluar de forma independent els valors dels 12 ítems o preguntes del SF-12 i les components

sumàries física i mental. I de l'altra banda, per avaluar les 8 dimensions de salut del qüestionari i les components sumàries física i mental. En tots dos casos es van ajustar el models segons el model basal de FRCV i comorbiditats; és a dir es van ajustar tots els models per l'edat, l'hemoglobina, el tabaquisme, la hipercolesterolèmia, les xifres baixes de colesterol HDL, l'AVC, l'arteriopatia carotídia i la insuficiència renal crònica.

A més, es van plantejar uns model de regressió logística finals que van incloure els components sumaris físic i mental i la valoració de la qüestió BP2 (ítem número 8 del qüestionari de salut SF-12 relacionat amb la valoració del dolor com a limitant de les activitats quotidianes) en el primer cas i les dimensions Funció Física, Rol Físic i Funció social, en el segon cas.

En el cas dels models de regressió logística creats a partir del qüestionari SF-12 es va observar que els resultats, una vegada ajustats pel model basal o de factors de risc i comorbiditats, van mostrar que una pitjor valoració de la qualitat de vida en cadascuna de les preguntes o ítems del qüestionari, de les 8 dimensions de salut i dels components físic i mental, s'associava de forma estadísticament significativa amb els pacients amb EAo greu del nostre estudi.

Aquests resultats són congruents i similars als resultats de l'únic estudi de qualitat de vida similar fet amb el qüestionari SF-36v2 en pacients amb EA greu a Rotterdam comparats amb la població de referència Holandesa. En l'estudi holandés és van estudiar els components sumaris (físic i mental) i les 8 dimensions de salut, de forma normalitzada i estratificada en tres grups d'edat, dels pacients amb EA greu respecte de la població general holandesa; però no es va fer una anàlisi multivariant amb creació de models de regressió logística

ajustats pels factors de risc i comorbiditats, tal i com hem fet en aquest estudi.⁽¹⁴¹⁾

Val a dir que els models de regressió logística complexos finals creats a partir del qüestionari SF-12 fan palés que, una vegada ajustats pels FRCV i comorbiditats del model basal, hi ha una pitjor valoració dels aspectes físics i mentals entre els casos amb EA greu del nostre estudi respecte dels controls del mateix àmbit d'Atenció Primària. La diferència fonamental entre els dos models complexos finals, el primer model és fruit de l'anàlisi simultània de les valoracions de tots els ítems del SF-12 i els components sumaris (físic i mental) i el segon model està construït amb l'anàlisi simultani de les valoracions de les 8 dimensions de salut en que es poden dividir els 12 ítems o preguntes del qüestionari SF-12 i dels components sumaris físic i mental, és que en el segon model no es mantenen els components sumaris (físic i mental) com associats de forma significativa als casos amb EA greu respecte dels controls. Però les dimensions que s'associen de forma estadísticament significativa (Funció Física i Funció social) i de forma pròxima a la significació estadística (Rol Físic) són components d'ambdós sumaris: els sumaris físic (Funció Física i Rol Físic) i mental (Rol Social).

Finalment es pot destacar que les troballes dels models de regressió logística - models ajustats segons els factors de risc i comorbiditats del model basal—de qualitat de vida segons els qüestionaris de salut EQ-5D i SF-12 van mostrar resultats en la mateixa direcció i sentit que els observats en l'anàlisi bivariada. I que els resultats de l'anàlisi multivariant i dels models de regressió logística de qualitat de vida associada a la salut van ser pitjors entre els casos amb EA greu respecte dels controls del mateix àmbit de l'Atenció Primària; amb

independència de si s'havia usat el qüestionari EuroQol 5D-5L o bé el SF-12. A més els models de regressió complexos construïts van mostrar que els pacients amb EA greu van tenir una pitjor valoració per realitzar les activitats quotidianes i una pitjor valoració en l'EVA segons el qüestionari EuroQol 5D-5L en comparació amb els controls de l'estudi, i que això és congruent i es correspon amb resultats d'una pitjor valoració de la Funció Física, Rol Físic i Funció Social o dels components sumaris físic i mental i de la qüestió BP2 segons el qüestionari de qualitat de vida associada a la salut SF-12. Aquests resultats són congruents amb la situació clínica cardiològica dels pacients amb EA greu que compromet la seva capacitat física i mental amb la corresponent repercussió en la dimensió social.^(56,221,222,227,235,250)

4. Discussió de l'anàlisi i models de regressió logística dels polimorfismes genètics associats a l'estenosi aòrtica

Per al subestudi genètic es van seleccionar polimorfismes genètics de gens que estan potencialment implicats en la patogènesi de l'EA.

Després d'una recerca bibliogràfica es van seleccionar els polimorfismes de gens implicats en la fisiopatogènia de l'EA que havien mostrat associació amb l'EAo, en estudis epidemiològics genètics previs.^(73–75,77,81–83,251,252)

D'altra banda es va seleccionar el SNP rs10455872 en el gen de la LPA degut a que en un GWAS ampli es va identificar com a l'únic SNP de tot el genoma que s'associava de forma significativa amb la calcificació valvular i l'EA.^(71,253)

Els gens i SNP finalment estudiats van ser el gen del receptor sensor del calci localitzat al cromosoma 3 (polimorfismes rs1042636 i rs1801726), el gen del receptor de la vitamina D localitzat al cromosoma 12 (polimorfisme rs1544410), el gen de l'hormona PTH (polimorfisme rs6254, localitzat al cromosoma 11), el gen NOTCH1 localitzat al cromosoma 9 que sembla estar implicat en l'osteoblastogènesi miofibroblàstica de la patogènia de l'EA amb variants del gen que s'associen a una vàlvula aòrtica bicúspide (polimorfismes rs13290979, rs61751489 i rs61751543), els gens relacionats amb el procés inflamatori IL-1F9 (polimorfismes rs13415097 i rs17659543, localitzats al cromosoma 2), IL-6 (polimorfisme rs1800795, localitzat al cromosoma 7) i IL-10 (polimorfisme rs1800872, localitzat al cromosoma 1), el gen de la LPA localitzat al

cromosoma 6 (polimorfisme rs10455872) i el de l'apolipoproteïna B localitzat al cromosoma 2 (polimorfisme rs6725189).^(73–75,77,81–83,251)

Val a dir que quatre dels polimorfismes estudiats (rs1042636, rs1801726, rs617514989 i rs61751543) tenen una *MAF* molt baixa (inferior a 0,05) degut a la seva baixa freqüència coneguda en les poblacions europea i/o ibèrica i per tant es poden considerar més una variant rara que un polimorfisme genètic. Però encara que excloguéssim aquest polimorfismes de l'anàlisi amb el nombre obtingut de casos i controls del subestudi genètic no tenim prou potència per detectar diferències estadísticament rellevants corregides per comparacions múltiples.

Aquest subestudi genètic de casos i controls va tenir com a objectiu principal replicar les troballes d'altres estudis d'associació de polimorfismes de gens candidats i d'un ampli GWAS amb l'EA greu en els majors de 65 anys de l'àmbit geogràfic i poblacional de les terres de Lleida.

Malgrat que els estudis d'associació de polimorfismes genètics amb fenotipus o malalties complexes han estat criticats per simplistes o per que són incapaços per exemple de detectar mecanismes epigenètics o d'avaluar efectes ambientals, la replicació d'un resultat positiu dels estudis d'associació directa - com el nostre subestudi genètic- es basa en l'estudi de polimorfismes causals o de risc amb rellevància prèviament descrita i es realitza per tal de confirmar que l'associació positiva obtinguda és vàlida en una altra mostra poblacional.^(254–257)

D'altra banda, el fet de que en aquest subestudi genètic només s'hagi trobat una significació estadística nominal entre el SNP rs10455872 (gen de la LPA) i

l'EA greu podria ser degut a que la correcció per a múltiples comparacions de Bonferroni és una correcció massa severa en un estudi de replicació d'associacions genètiques com el nostre i que eventualment podria produir una manca de detecció del risc real de la variant genètica (SNP) sobre l'EA o error tipo II. (252,257,258)

Així mateix, el fet de que el nombre de casos i controls i el nombre de controls per cada cas del subestudi va ser menor al de l'estudi principal va fer que la potència del subestudi genètic sigui més baixa de la calculada inicialment per l'estudi i que per definició sigui més difícil trobar associacions genètiques moderades (SNP) amb l'EA; incrementant-se la possibilitat d'error tipus II. (256)

Tanmateix, la manca de replicació dels resultats d'associació en la població del nostre subestudi genètic no invalida la troballa en el estudi d'associació GWAS inicial sinó que indica una manca de l'efecte o de la detecció de l'efecte sobre la nostra població estudiada degut probablement a una manca de potència estadística per un nombre baix de casos i controls que van acceptar participar en el subestudi genètic. (253,255,256)

En qualsevol cas és molt suggerent haver trobat una associació estadísticament significativa nominal entre el *SNP* rs10455872 i l'EA greu en aquest subestudi genètic replicatiu i que aquesta associació sigui la de l'únic *SNP* que prèviament s'havia trobat associat de forma significativa a l'EA en un GWAS. Destaca haver observat aquesta associació sobre tot si tenim en compte que en l'estudi d'associació GWAS, en el que el polimorfisme rs10455872 es va associar a calcificació EA, es va obtenir una associació estadísticament significativa d'aquest SNP després de realitzar correcció per

comparacions múltiples i que es va fer replicació d'aquesta troballa en cohorts independents.

A més, una vegada realitzada una regressió logística múltiple per al SNP rs10455872 amb les covariables HTA, obesitat i tractament amb Sintrom, seleccionades en un *stepwise* previ, l'associació estadísticament significativa nominal es va mantenir tant en el model genètic dominant com en l'additiu. Això apunta a que existeix un efecte genètic adicional i independent de les covariables clíniques d'aquest polimorfisme genètic sobre l'EAO greu.

5. Limitacions de l'estudi i línia de recerca futura

Quant a les limitacions que presenta l'estudi val a dir que a partir dels casos incidents d'EA greu quirúrgica de l'estudi no es pot inferir la incidència ni la prevalença de l'EA greu a les comarques de Lleida. Això es degut fonamentalment a que alguns dels potencials casos no van ser presentats en les sessions mensuals de l'HUAVLL, malgrat els cardiòlegs de referència de les comarques de Lleida van fer un esforç per incloure els pacients amb morbiditat molt important no tributaris de cap intervenció o que rebutgessin d'entrada la cirurgia. A més, els pacients que van morir abans de la seva valoració en sessió mèdico-quirúrgica i els pacients que no van fer ús del sistema sanitari públic tampoc es van poder incloure en l'estudi. Per tant, encara que coneixem la població de referència de l'estudi (pacients de les comarques de Lleida que tenen l'HUAVLL com a hospital de referència), el nombre real de pacients amb EA greu quirúrgica diagnosticats durant el període de l'estudi pot estar infraestimat.

D'altra banda, com els controls es van seleccionar entre pacients de consultes d'Atenció Primària sense EA coneguda és possible que alguns dels controls puguin ser un potencial cas no diagnosticat, donat que l'EA pot no tenir traducció clínica inclús en etapes avançades. Això en principi esbiaixaria els resultats cap la hipòtesi nul·la i per tant la detecció d'algun factor de risc quedaria més reforçada en aquesta situació. A més, donat que els controls es van identificar entre pacients que van consultar a l'Atenció Primària és plausible que els controls que puguin presentar una prevalença de comorbiditats quelcom superior que la població general no seleccionada; de manera que si es pogués confirmar això s'esbiaixarien també els resultats cap a la hipòtesi nul·la.

A més a més, degut a la naturalesa observacional de l'estudi i al seu disseny transversal no es poden inferir relacions causals entre els factors de risc cardiovasculars i els casos d'EA greu. El fet de que el estudi es limiti a individus majors de 65 anys podria influir en la magnitud de l'associació dels factors de risc cardiovasculars i l'EA greu quirúrgica.

En referència al subestudi genètic cal dir que la limitació més important ha estat la manca de potència estadística suficient per trobar associacions significatives, després de corregir per comparacions múltiples i no aconseguir el consentiment d'un nombre suficient de casos i controls que volguessin participar en aquest subestudi.

La línia de recerca que pot tenir interès desenvolupar és la de l'avaluació a mig termini (5-10 anys) de la qualitat de vida associada a la salut dels casos i dels controls d'aquest estudi. Així es podria valorar l'impacte de les eventuais intervencions, o de l'absència d'aquestes, sobre la qualitat de vida dels pacients amb EA greu en majors de 65 anys de les comarques de Lleida comparada amb la qualitat de vida dels controls de l'Atenció Primària.

Conclusions

1. Els pacients amb estenosi aòrtica greu no mostren diferències estadísticament significatives entre els tres grups de decisió terapèutica (Cirurgia, TAVI i Tractament Mèdic) en relació a les dades antropomètriques, els factors de risc cardiovasculars i comorbiditats, la situació clínica cardiològica o el nivell de qualitat de vida; només s'observen diferències estadísticament rellevants quant a l'edat i la prevalença de diabetis i de tractament amb fàrmacs antidiabètics.

Els resultats de les intervencions terapèutiques (grups Cirurgia i TAVI) són bons però la supervivència acumulada als 12 i 24 mesos està significativament disminuïda en el grup Tractament Mèdic.

2. Els factors de risc cardiovascular, obesitat central ($ORc=2,43$; $IC95\%: 1,11-5,34$), tabaquisme ($ORc=1,82$; $IC95\%: 1,10-3,02$), HTA ($ORc=2,45$; $IC95\%: 1,31-4,56$), hipercolesterolèmia ($ORc=2,40$; $IC95\%: 1,44-3,99$) i nivells baixos de Colesterol-HDL ($ORc=2,21$; $IC95\%: 1,29-3,77$), s'associen amb l'estenosi aòrtica greu. Després de l'anàlisi multivariant amb creació de models de regressió logística múltiple es manté l'associació estadísticament rellevant dels factors de risc cardiovascular, tabaquisme ($ORa=2,60$; $IC95\% 1.48-4.58$), hipertensió arterial ($ORa=2.41$; $IC95\% 1.23-4.72$), hipercolesterolèmia ($ORa=2,67$; $IC95\% 1.54-4.64$) i nivells baixos de Colesterol-HDL ($ORa=2,20$; $IC95\% 1,25-3,88$).
3. Els factors clínics i comorbiditats, insuficiència renal crònica ($ORc=5,05$; $IC95\%: 2,60-9,82$), accident vascular cerebral ($ORc=3,97$; $IC95\%: 1,29-12,16$) i estenosi carotídia ($ORc=13,6$; $IC95\%: 1,55-110$) s'associen amb

l'estenosi aòrtica greu; i també s'associa de forma inversa els nivells d'hemoglobina ($ORc=0,74$; $IC95\%: 0,63-0,85$). Després de l'anàlisi multivariant amb creació de models de regressió logística múltiple es manté l'associació estadísticament rellevant de la insuficiència renal crònica ($ORa=3,78$; $IC95\%: 1,88-7,59$), l'accident vascular cerebral ($ORa=4,14$; $IC95\%: 1,20-14,2$) i l'estenosi carotídia ($ORa=14,5$; $IC95\%: 1,61-129$) i s'observa l'associació inversa dels nivells d'hemoglobina ($ORa=0,76$; $IC95\%: 0,65-0,90$).

4. L'estenosi aòrtica greu presenta una pitjor valoració de les 5 preguntes i de l'escala visual analògica del qüestionari de qualitat de vida EuroQol 5D-5L i una distribució inferior de les seves utilitats. En el model final de regressió logística múltiple construït, ajustat per factors clínics i comorbiditats, es manté l'associació estadísticament significativa de una pitjor valoració de la realització d'activitats quotidianes ($ORa=2,10$; $IC95\% 1,50-3,01$) i de l'escala analògica visual ($EVA >70: ORa=0,40$; $IC95\% 0,17-0,82$).
5. L'estenosi aòrtica greu presenta una pitjor valoració de les 12 preguntes, de les 8 dimensions de salut i dels components sumaris físic i mental del qüestionari de salut SF-12. En els models complexos de regressió logística múltiple creats, ajustats per factors clínics i comorbiditats, es manté l'associació estadísticament significativa d'una pitjor valoració dels components sumaris físic ($ORa=0,89$; $IC95\% 0,83-0,92$) i mental ($ORa=0,80$; $IC95\% 0,74-0,88$) i del dolor com a limitant d'activitats ($ORa=0,42$; $IC95\% 0,24-0,76$) i de les dimensions Funció Física ($ORa=0,94$; $IC95\% 0,90-0,98$), Rol Físic ($ORa=0,89$; $IC95\% 0,79-1,00$) i Funció Social ($ORa=0,95$; $IC95\% 0,91-0,98$).

6. Els instruments de qualitat de vida (EuroQol 5D-5L i SF-12) detecten pitjors puntuacions en l'estenosi aòrtica greu en les diferents dimensions. En tots els casos l'àrea sota la corba ROC va mostrar una bona discriminació i capacitat predictiva de l'associació de les dimensions del qüestionari EuroQol 5D-5L i del SF-12 amb l'estenosi aòrtica greu. Els dos instruments són útils en l'assistència clínica i els estudis de recerca en aquests pacients.
7. L'estenosi aòrtica greu presenta una associació estadísticament significativa amb el polimorfisme genètic rs10455872 del gen de la lipoproteïna A; però aquesta associació no es manté després de la correcció per a múltiples comparacions ni tampoc es replica cap associació estadísticament rellevant dels 12 polimorfismes genètics restants estudiats.

Bibliografia

1. lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* [Internet]. 2014;30(9):962–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
2. lung B, Vahanian a. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Nov 8];8(3):162–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263455>
3. lung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 Nov 8];98 Suppl 4(Suppl 4):iv7-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143128>
4. lung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2013 Nov 8];32(11):609–61. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280607000850>
5. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: an update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* [Internet]. 2007 May [cited 2013 Nov 13];4(5):254–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio0827>
6. European Commission. Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion. Eurostat the SO of the EU. Demography report 2010 - Older, more numerous and diverse Europeans [Internet]. European Union, editor. Luxemburg: Publications Office of the European Union; 2011 [cited 2018 Jul 4]. 1-180 p. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/5740869/KE-ET-10-001-EN.PDF/b804a9ff-5113-40f4-8f2b-bd263d9828a0?version=1.0>
7. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, lung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2018 Jan 31];2:16006. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp20166>
8. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2013 Nov 11];124(16):1783–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3306614&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V. Aortic stenosis: a contemporary review. *Am J Med Sci* [Internet]. 2012;343(6):490–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=22683616>

10. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* [Internet]. 2003 May 6 [cited 2013 Nov 13];107(17):2181–4. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/107/17/2181.long>
11. Arjunon S, Rathan S, Jo H, Yoganathan AP. Aortic valve: mechanical environment and mechanobiology. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Nov 6];41(7):1331–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515935>
12. Balachandran K, Sucusky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch induces aortic valve calcification in a bone morphogenic protein-dependent manner. *Am J Pathol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2013 Nov 13];177(1):49–57. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2893650&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Balachandran K, Sucusky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch alters matrix remodeling in aortic valve cusps: implications for degenerative aortic valve disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2013 Nov 13];296(3):H756–64. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/content/296/3/H756>
14. Balachandran K, Sucusky P, Yoganathan AP. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification. *Int J Inflam* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Nov 13];2011:263870. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3133012&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Demer LL. Cholesterol in Vascular and Valvular Calcification. *Circulation* [Internet]. 2001 Oct 16 [cited 2013 Nov 13];104(16):1881–3. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/104/16/1881.long>
16. Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Nov 13];18(5):483–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885417>
17. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Sep 2 [cited 2013 Nov 13];52(10):843–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2748760&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation* [Internet]. 2001 Mar 20 [cited 2013 Nov 9];103(11):1522–8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/103/11/1522.long>
19. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995;92(8):2163–8.

20. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1996 Apr 1 [cited 2013 Nov 13];16(4):523–32. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/content/16/4/523.long>
21. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of Oxidized Low Density Lipoprotein in Nonrheumatic Stenotic Aortic Valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1999 May 1 [cited 2013 Nov 13];19(5):1218–23. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/content/19/5/1218.long>
22. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR, Stone NJ, Springett M, Ignatiev KI, et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2013 Nov 13];91(6):806–10. Available from: <http://heart.bmj.com/content/91/6/806.long>
23. Rajamannan NM. Bicuspid aortic valve disease: the role of oxidative stress in Lrp5 bone formation. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2011 [cited 2013 Nov 13];20(3):168–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3085628&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, Davies PF. Spatial heterogeneity of endothelial phenotypes correlates with side-specific vulnerability to calcification in normal porcine aortic valves. *Circ Res* [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2013 Nov 13];96(7):792–9. Available from: <http://circres.ahajournals.org/content/96/7/792.long>
25. Thayer P, Balachandran K, Rathan S, Yap CH, Arjunon S, Jo H, et al. The effects of combined cyclic stretch and pressure on the aortic valve interstitial cell phenotype. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Nov 13];39(6):1654–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347552>
26. Xing Y, He Z, Warnock JN, Hilbert SL, Yoganathan AP. Effects of constant static pressure on the biological properties of porcine aortic valve leaflets. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2004 Apr [cited 2013 Nov 13];32(4):555–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117029>
27. Xing Y, Warnock JN, He Z, Hilbert SL, Yoganathan AP. Cyclic pressure affects the biological properties of porcine aortic valve leaflets in a magnitude and frequency dependent manner. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2004 Nov [cited 2013 Nov 13];32(11):1461–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636107>
28. Bordoni, Barbara; Saia, Francesco; Ciuca, Cristina; Marrozzini, Cinzia; Santoro, Marianna; Dall'Ara, Gianni; Anderlucci, Laura; Montefiori, Michela; Moretti, Carolina; Alberti, Anna; Bragagni, Gianpaolo; Montori, Claudio; Pollastri, Giovanni; Cocchi, Dani AR dello SE. Prevalenza della stenosi aortica degenerativa negli anziani. *G Ital di Cardiol*. 2013;14(14(4)):262–8.
29. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-

- Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep 16 [cited 2013 Nov 8];368(9540):1005–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980116>
30. Lorz W, Cottier C, Gyr N. The prevalence of aortic stenosis in an elderly population: an echocardiographic study in a small Swiss community. *Cardiol Elder* [Internet]. 1993 [cited 2013 Nov 8];(1):511–5. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:The+prevalence+of+aortic+stenosis+in+an+elderly+population:+an+echocardiographic+study+in+a+small+Swiss+community#8>
 31. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Nov 8];99(6):396–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22942293>
 32. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1993 Apr;21(5):1220–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8459080>
 33. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2013 Nov 8];20(6):1022–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22679252>
 34. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630–4.
 35. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jul 15 [cited 2013 Nov 13];341(3):142–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199907153410302>
 36. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018 Jan 31];63(25):2852–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714022177?via%3Dihub>
 37. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Sep 10 [cited 2013 Nov 8];62(11):1002–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727214>
 38. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-

- based register study. *Heart* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2018 Jan 3];103(21):1696–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432156>
39. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES–Reykjavík study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Oct [cited 2018 Jul 10];176(3):916–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527314015794>
 40. Martinsson A, Li X, Andersson C, Nilsson J, Smith JG, Sundquist K. Temporal trends in the incidence and prognosis of aortic stenosis: A nationwide study of the Swedish Population. *Circulation* [Internet]. 2015 Mar 17 [cited 2018 Jul 11];131(11):988–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779541>
 41. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, et al. Clinical Factors, But Not C-Reactive Protein, Predict Progression of Calcific Aortic-Valve Disease. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1992–8.
 42. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 1987 Apr 15 [cited 2018 Aug 23];59(9):998–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3565291>
 43. Mohler ER, Nichols R, Harvey WP, Sheridan MJ, Waller BF, Waller BF, et al. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* [Internet]. 1991 Dec [cited 2013 Nov 13];14(12):995–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1841025>
 44. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* [Internet]. 1984 Jan 1 [cited 2013 Nov 13];37(5):407–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968184901085>
 45. Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M, Nishinaga M, Mitsuhashi T, Seino Y, et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 1995 Nov 1 [cited 2013 Nov 13];76(12):928–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7484833>
 46. Wilmschurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart* [Internet]. 1997 Nov;78(5):475–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1892301&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 47. Novaro GM, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Comparison of cardiovascular risk and lipid profiles in patients undergoing aortic valve surgery versus those undergoing coronary artery bypass grafting. *J Heart*

- Valve Dis [Internet]. 2001 Jan [cited 2013 Nov 13];10(1):19–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11206763>
48. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D. Progression of Aortic Stenosis. *Chest* [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2013 Nov 13];103(6):1715–9. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1066285>
49. Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2013 Nov 13];84(9):1044–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569661>
50. Pate GE. Association between aortic stenosis and hypertension. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2002 Sep [cited 2013 Nov 13];11(5):612–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358395>
51. Ngo M V, Gottdiener JS, Fletcher RD, Fericola DJ, Gersh BJ. Smoking and obesity are associated with the progression of aortic stenosis. *Am J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2001 [cited 2013 Nov 13];10(2):86–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253465>
52. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2013 Nov 13];87(11):1313–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377366>
53. Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, et al. Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* [Internet]. 2001 Oct 16 [cited 2013 Nov 13];104(16):1927–32. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/104/16/1927.long>
54. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* [Internet]. 1994 [cited 2013 Nov 8];15(7):865–70. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/15/7/865.short>
55. Massera D, Xu S, Bartz TM, Bortnick AE, Ix JH, Chonchol M, et al. Relationship of bone mineral density with valvular and annular calcification in community-dwelling older people: The Cardiovascular Health Study. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2017 Dec 30 [cited 2018 Jan 30];12(1):52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-017-0347-y>
56. Vandeplass A, Willems JL, Piessens J, De Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 1988 Jul 1 [cited 2018 Jul 9];62(1):117–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3381731>
57. Silaruks S, Clark D, Thinkhamrop B, Sia B, Buxton B, Tonkin A. Angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2001 Jan [cited 2018 Jul 9];10(1):14–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S144395060190232X>

58. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis: Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation* [Internet]. 1997 May 6 [cited 2018 Jul 10];95(9):2262–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142003>
59. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2018 Jul 10];66(11):1236–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715044654>
60. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients - The COFRASA study. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2018 Jul 10];34(25):1915–22. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs450>
61. Capoulade R, Clavel M-A, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Impact of Metabolic Syndrome on Progression of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Jul 10];60(3):216–23. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/60/3/216.full.pdf>
62. Capoulade R, Clavel M-A, Mathieu P, Côté N, Dumesnil JG, Arsenault M, et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Jul 10];43(12):1262–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eci.12169>
63. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2018 Jul 10];60(1):90–7. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194878>
64. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, Jousseau V, Jaafar P, Nguyen J-M, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation* [Internet]. 2006 Feb 14 [cited 2013 Nov 13];113(6):856–60. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/113/6/856.long>
65. Horne BD, Camp NJ, Muhlestein JB, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable component in death resulting from aortic and mitral valve diseases. *Circulation* [Internet]. 2004 Nov 9 [cited 2013 Nov 13];110(19):3143–8. Available from: http://circ.ahajournals.org/content/110/19/3143.abstract?ijkey=fe9a139d02a10ba15bcfe421d6f103561c5e346d&keytype2=tf_ipsecsha
66. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* [Internet].

- 2005 Sep [cited 2013 Nov 13];150(3):513–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169333>
67. Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2013 Nov 13];96(5):718–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125502>
 68. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* [Internet]. 2005 Feb 22 [cited 2013 Nov 8];111(7):920–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710758>
 69. Mathieu P, Bossé Y, Huggins GS, Della Corte A, Pibarot P, Michelena HI, et al. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. *J Pathol Clin Res* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Jul 10];1(4):195–206. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cjp2.21>
 70. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics. The Next Step to Elucidate the Etiology of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Apr 8 [cited 2013 Nov 17];51(14):1327–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387432>
 71. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith A V, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Feb 7 [cited 2013 Nov 13];368(6):503–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3766627&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 72. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shoener K, Benson DW. Bicuspid Aortic Valve Is Heritable. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 [cited 2018 Jul 10];44:138–43. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/44/1/138.full.pdf>
 73. Anger T, Ekici AB, Daniel WG, Garlachs CD. [Gene polymorphisms leading to calcified and stenotic aortic valves]. *Herz* [Internet]. 2006 Oct [cited 2013 Nov 17];31(7):635–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072776>
 74. Ducharme V, Guauque-Olarte S, Gaudreault N, Pibarot P, Mathieu P, Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Nov 17];22(2):142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798201>
 75. Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2006 May [cited 2013 Nov 17];21(3):180–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601454>
 76. O'Brien KD. Epidemiology and genetics of calcific aortic disease. *J Investig Med* [Internet]. 2007;55(6):284–91. Available from: <http://jim.bmj.com/lookup/doi/10.2310/6650.2007.00010>

77. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* [Internet]. 2005 Sep 8 [cited 2013 Nov 17];437(7056):270–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature03940>
78. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, Erasmi AW, Hagemann C, Wrobel S, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2006 Jul 14 [cited 2013 Nov 17];345(4):1460–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729972>
79. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M, Ramires JA, Mansura AP. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin Genet* [Internet]. 2001 Nov [cited 2013 Nov 22];60(5):381–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903341>
80. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2013 Nov 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161338>
81. Gaudreault N, Ducharme V, Lamontagne M, Guauque-Olarte S, Mathieu P, Pibarot P, et al. Replication of genetic association studies in aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2013 Nov 17];108(9):1305–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855833>
82. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* [Internet]. 2001 Jun [cited 2013 Nov 17];85(6):635–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1729782&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
83. Schmitz F, Ewering S, Zerres K, Klomfass S, Hoffmann R, Ortlepp JR. Parathyroid hormone gene variant and calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2009 May [cited 2013 Nov 17];18(3):262–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19557980>
84. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume É, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis a prospective mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):304–10.
85. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol - Related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(17):1764–71.
86. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 1968 Jul [cited 2013 Nov 13];38(1 Suppl):61–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4894151>
87. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1990 [cited 2013 Nov 8];15(5):1018–20. Available from:

- <http://content.onlinejacc.org/data/Journals/JAC/22789/0235H.pdf>
88. Iung B. Management of asymptomatic aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2018 Jul 9];97(3):253–9. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2009.185710>
 89. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2013 Nov 8];33(19):2451–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922415>
 90. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* [Internet]. 2010 Sep 14 [cited 2018 Jul 9];122(11 Suppl):S37–42. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.926873>
 91. Berry C, Lloyd SM, Wang Y, MacDonald A, Ford I. The changing course of aortic valve disease in Scotland: Temporal trends in hospitalizations and mortality and prognostic importance of aortic stenosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 Jul 9];34(21):1538–47. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs339>
 92. Nathaniel S, Saligram S, Innasimuthu AL. Aortic stenosis: An update. *World J Cardiol* [Internet]. 2010 Jun 26 [cited 2013 Nov 11];2(6):135–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2999052&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 93. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2013 Nov 13];10(1):1–25. Available from: <http://ehjcm.oxfordjournals.org/content/10/1/1.long>
 94. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Aug 26 [cited 2018 Jan 29];38(36):2739–91. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx391/4095039/2017-ESCEACTS-Guidelines-for-the-management-of>
 95. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Jul 23];18(3):254–75. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcm.oxfordjournals.org/content/18/3/254-75>

96. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Feb 16];63(22):e57–185. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714012790>
97. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2018 Jul 10];125(17):2138–50. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060319>
98. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome After Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis Without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 May [cited 2018 Jul 10];53(20):1865–73. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/53/20/1865.full.pdf>
99. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Jul 10];62(24):2329–38. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/62/24/2329.full.pdf>
100. Clavel M-A, Ennezat PV, Maréchaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. Stress Echocardiography to Assess Stenosis Severity and Predict Outcome in Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2018 Jul 10];6(2):175–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X1200962X>
101. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis Quantification by Histopathology and Magnetic Resonance Imaging in Patients With Severe Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jul 20 [cited 2018 Jul 24];56(4):278–87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710018255>
102. Bergler-Klein J. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2004 Apr 26 [cited 2018 Jul 24];109(19):2302–8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18>
103. Clavel M-A, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-Type Natriuretic Peptide Clinical Activation in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 May [cited 2018 Jul 24];63(19):2016–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714015848>
104. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 9 [cited 2018 Jul 10];352(23):2389–97. Available from:

- <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043876>
105. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 25 [cited 2018 Jul 10];359(13):1343–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804602>
 106. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis: Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial. *Circulation* [Internet]. 2010 Jan 19 [cited 2018 Jul 10];121(2):306–14. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027>
 107. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Généreux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2016 Nov 29 [cited 2018 Jul 23];134(22):1766–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27895025>
 108. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. *Circulation* [Internet]. 2015 Mar 17 [cited 2018 Jul 11];131(11):969–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691712>
 109. Lee R, Li S, Rankin JS, O'Brien SM, Gammie JS, Peterson ED, et al. Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Jul 10];91(3):677–84; discussion p 684. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497510025439>
 110. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Jul 10];137(1):82–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522308014098>
 111. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Aug 7 [cited 2013 Nov 8];60(6):548–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818074>
 112. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary Real-World Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in 141,905 Low-Risk, Intermediate-Risk, and High-Risk Patients. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Jul 24];99(1):55–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497514013344>
 113. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al.

- Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis First Human Case Description. 2002 [cited 2018 Jul 23]; Available from: <http://www.circulationaha.org>
114. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Oct 21 [cited 2018 Jul 23];363(17):1597–607. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1008232>
 115. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2018 Jul 23];364(23):2187–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103510>
 116. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Apr 16 [cited 2018 Jul 23];61(15):1585–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713005871>
 117. Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2018 Jul 23];61(11):1125–36. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713000363>
 118. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Feb 14 [cited 2018 Jul 23];36(7):449–56. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu384>
 119. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2018 Feb 16];135(25):e1159–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298458>
 120. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, Afilalo J. Futility, Benefit, and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018 Jul 23];7(7):707–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879814007808>
 121. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 1994 Feb 1

- [cited 2018 Jul 23];89(2):642–50. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.89.2.642>
122. Kapadia S, Stewart WJ, Anderson WN, Babaliaros V, Feldman T, Cohen DJ, et al. Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: Insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscathetER Valve Trial). *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Jul 23];8(2):324–33. Available from: <http://interventions.onlinejacc.org/content/jint/8/2/324.full.pdf>
 123. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Lung B, Otto CM, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper-heart valve clinics: Organization, structure, and experiences. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1597–606.
 124. Holmes DR, Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care [Internet]. Vol. 61, *Journal of the American College of Cardiology*. *Journal of the American College of Cardiology*; 2013 [cited 2018 Jul 24]. p. 903–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712058597>
 125. Holmes DR, Mohr F, Hamm CW, Mack MJ. Venn diagrams in cardiovascular disease: the Heart Team concept. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2018 Jul 24];35(2):66–8. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>
 126. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Aug 31;343(9):611–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965007>
 127. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Jul 24];385(9986):2477–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615603087>
 128. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2018 Jul 24];374(17):1609–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1514616>
 129. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 6 [cited 2018 Jul 24];376(14):1321–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700456>
 130. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2018 Jul 23];124(18):1964–72. Available from:

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969017>
131. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2015 Jun 20 [cited 2018 Jul 23];385(9986):2485–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615602902>
 132. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla H-R, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jun 2 [cited 2018 Jul 24];35(24):1588–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022003>
 133. Holzhey D, Mohr FW, Walther T, Möllmann H, Beckmann A, Kötting J, et al. Current Results of Surgical Aortic Valve Replacement: Insights From the German Aortic Valve Registry. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2018 Jul 24];101(2):658–66. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497515013508>
 134. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 3 [cited 2018 Jul 24];366(18):1696–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1202277>
 135. Tully PJ. Quality-of-Life measures for cardiac surgery practice and research: a review and primer. *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2013 Mar;45(1):8–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691778>
 136. Wilson IB. Linking Clinical Variables With Health-Related Quality of Life. *JAMA* [Internet]. 1995 Jan 4 [cited 2013 Nov 13];273(1):59. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=385444>
 137. Noyez L, de Jager MJ, Markou ALP. Quality of life after cardiac surgery: underresearched research. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2011 Nov [cited 2013 Nov 8];13(5):511–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807814>
 138. Koch CG, Khandwala F, Blackstone EH. Health-related quality of life after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Nov 13];12(3):203–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805855>
 139. Folkmann S, Gorlitzer M, Weiss G, Harrer M, Thalmann M, Poslussny P, et al. Quality-of-life in octogenarians one year after aortic valve replacement with or without coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Nov 17];11(6):750–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847067>
 140. Fairbairn TA, Meads DM, Mather AN, Motwani M, Pavitt S, Plein S, et al. Serial change in health-related quality of life over 1 year after transcatheter aortic valve implantation: predictors of health outcomes. *J*

- Am Coll Cardiol [Internet]. 2012 May 8 [cited 2013 Nov 17];59(19):1672–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554597>
141. van Geldorp MW a, Heuvelman HJ, Kappetein a P, Busschbach JJ V, Cohen DJ, Takkenberg JJM, et al. Quality of life among patients with severe aortic stenosis. *Netherlands Hear J Neth Hear J* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Nov 8];21(1):21–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3528854&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 142. van Geldorp MW a, Heuvelman HJ, Kappetein a P, Busschbach JJ V, Takkenberg JJM, Bogers a JJC. The effect of aortic valve replacement on quality of life in symptomatic patients with severe aortic stenosis. *Netherlands Hear J Neth Hear J* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Nov 8];21(1):28–35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3528853&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 143. Baron SJ, Arnold S V., Reynolds MR, Wang K, Deeb M, Reardon MJ, et al. Durability of quality of life benefits of transcatheter aortic valve replacement: Long-term results from the CoreValve US extreme risk trial. *Am Heart J* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Jul 31];194:39–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29223434>
 144. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch M-A, Landwehr S, et al. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 Dec 26 [cited 2018 Jul 31];9(24):2541–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879816317472?via%3Dihub>
 145. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 1995 May 27 [cited 2013 Nov 13];104(20):771–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7783470>
 146. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Sh. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Nov [cited 2013 Nov 8];63 Suppl 1(S11):S383–412. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588759>
 147. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* [Internet]. 1996 Mar [cited 2018 Jul 31];34(3):220–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628042>
 148. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* [Internet]. 1998 Nov [cited

- 2013 Nov 13];51(11):1171–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817135>
149. Muller-Nordhorn J. Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2013 Nov 13];90(5):523–7. Available from: <http://heart.bmj.com/content/90/5/523.long>
 150. Jr JW, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA project. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1998 [cited 2013 Nov 8];51(11):1167–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435698001085>
 151. Balestroni G, Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2018 Aug 1];78(3). Available from: <http://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/121>
 152. Cavrini G, Broccoli S, Puccini A, Zoli M. EQ-5D as a predictor of mortality and hospitalization in elderly people. *Qual Life Res* [Internet]. 2012 Mar 9 [cited 2018 Aug 1];21(2):269–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-011-9937-0>
 153. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jul 31];8(1):13. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-8-13>
 154. Stańska A, Jagielak D, Brzeziński M, Zembala M, Wojakowski W, Kochman J, et al. Improvement of quality of life following transcatheter aortic valve implantation in the elderly: a multi-centre study based on the Polish national TAVI registry. *Kardiol Pol* [Internet]. 2017 Jan 24 [cited 2018 Jul 31];75(1):13–20. Available from: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/10630>
 155. van Geldorp MWA, van Gameren M, Kappetein AP, Arabkhani B, de Groot-de Laat LE, Takkenberg JJM, et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardio-thoracic Surg* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2018 Feb 16];35(6):953–7. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2009.01.043>
 156. lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Hear J* [Internet]. 2005 Dec [cited 2013 Nov 8];26(24):2714–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141261>
 157. Bouma BJ, van den Brink RBA, van Der Meulen JHP, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HPM, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2014 Aug 19];82(2):143–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10409526>

158. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Nov 13 [cited 2018 Feb 12];50(20):2018–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707026605?via%3Dihub>
159. Chatterjee S, Kumbhani DJ, Sardar P, Chakraborty A, Biondi-Zoccai G, Sabharwal MS, et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients with Severe Aortic Stenosis: an Updated Review of Literature. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2014 Apr 2 [cited 2018 Feb 13];16(4):473. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-014-0473-8>
160. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation* [Internet]. 2000 Nov 7 [cited 2013 Nov 13];102(19 Suppl 3):III70-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11082365>
161. Koch CG, Li L, Lauer M, Sabik J, Starr NJ, Blackstone EH. Effect of Functional Health-Related Quality of Life on Long-Term Survival After Cardiac Surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Feb 13 [cited 2018 Aug 1];115(6):692–9. Available from: <http://www.circulationaha.org>
162. Maliwa MA, Van Der Heijden GJMG, Bots ML, Van Hour BA, Casselman FP, Van Swieten H, et al. Quality of Life and NYHA Class 30 Years after Mechanical Aortic Valve Replacement. *Vascular* [Internet]. 2003 Oct [cited 2018 Aug 1];11(5):381–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967210903000309>
163. Perchinsky M, Henderson C, Jamieson WR, Anderson WN, Lamy A, Lowe N, et al. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses. Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation* [Internet]. 1998 Nov 10 [cited 2018 Aug 1];98(19 Suppl):II81-6; discussion II86-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852886>
164. Ho PM, Masoudi FA, Peterson PN, Shroyer AL, McCarthy M, Grover FL, et al. Health-Related Quality of Life Predicts Mortality in Older but Not Younger Patients Following Cardiac Surgery. *Am J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2018 Aug 1];14(4):176–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015058>
165. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO, Hunsberger SA, Roberts WC. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 1993 Jul 15 [cited 2013 Nov 13];72(2):194–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8328383>
166. Falcoz P-E, Chocron S, Stoica L, Kaili D, Puyraveau M, Mercier M, et al. Open heart surgery: One-Year Self-Assessment of quality of life and functional outcome. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2003 Nov [cited 2013 Nov 8];76(5):1598–604. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497503007306>
167. Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al.

- Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: a model-based economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2013 Aug [cited 2013 Nov 13];17(33):1–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948359>
168. Grimaldi A, Figini F, Maisano F, Montorfano M, Chieffo A, Latib A, et al. Clinical outcome and quality of life in octogenarians following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Sep 20 [cited 2013 Nov 13];168(1):281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146287>
169. Kala P, Tretina M, Poloczek M, Ondrasek J, Malik P, Pokorny P, et al. Quality of life after transcatheter aortic valve implantation and surgical replacement in high-risk elderly patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2013 Nov 13];157(1):75–80. Available from: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2012.062.html>
170. Hoagland P, Cook E, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* [Internet]. 1985 [cited 2013 Nov 8];55(6):744–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002914985901493>
171. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Jul 13];24(13):1231–43. Available from: [http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)
172. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Nov 8];33(7):822–8, 828a, 828b. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3345545&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
173. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* [Internet]. 1976 Sep 1 [cited 2013 Nov 13];54(3):522b–523. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/54/3/522.2.citation>
174. Criteria Committee, New York Heart Association I. *Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis. 6th Editio.* Boston: Little, Brown and Co.; 1964. 114 p.
175. Pompanon F, Bonin A, Bellemain E, Taberlet P. Genotyping errors: Causes, consequences and solutions [Internet]. Vol. 6, *Nature Reviews Genetics*. 2005 [cited 2018 Oct 25]. p. 847–59. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrg1707>
176. Mayo O. A century of Hardy-Weinberg equilibrium [Internet]. Vol. 11, *Twin Research and Human Genetics*. 2008 [cited 2018 Nov 13]. p. 249–56.

- Available from:
http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1832427400009051
177. González JR, Armengol L, Solé X, Guinó E, Mercader JM, Estivill X, et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2018 Nov 8];23(5):644–5. Available from: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/btm025>
 178. Garcia-Valentin A, Mestres CA, Bernabeu E, Bahamonde JA, Martín I, Rueda C, et al. Validation and quality measurements for EuroSCORE and EuroSCORE II in the Spanish cardiac surgical population: a prospective, multicentre study. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Dec 3];49(2):399–405. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezv090>
 179. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, et al. EuroSCORE Performance in Valve Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2010 Mar [cited 2018 Nov 23];89(3):787–793.e2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497509023364>
 180. Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Dohi S, Matsumura T, Morita T, et al. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Nov 22];56(3):455–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25729918>
 181. Perera S, Wijesinghe N, Ly E, Devlin G, Pasupati S. Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice. *N Z Med J* [Internet]. 2011 Nov 4 [cited 2013 Nov 17];124(1345):40–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072165>
 182. Charlson E, Legedza ATR, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2006;15(3):312–21. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365838104%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/sfxnul?sid=EMBASE&issn=09668519&id=doi:&atitle=Decision-making+and+outcomes+in+severe+symptomatic+aortic+stenosis&stitle=J.+Heart+Val>
 183. Florath I, Albert A, Hassanein W, Arnrich B, Rosendahl U, Ennker IC, et al. Current determinants of 30-day and 3-month mortality in over 2000 aortic valve replacements: impact of routine laboratory parameters. *Eur J Cardio-thoracic Surg* [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Nov 23];30(5):716–21. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2006.08.009>
 184. Martin SS, Ou F-S, Newby LK, Sutton V, Adams P, Felker GM, et al. Patient- and Trial-Specific Barriers to Participation in Cardiovascular Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Aug 22];61(7):762–9. Available from:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712057403>
185. M. Diener-West, B. S. Hawkins, C. S. Moy JDE. Sociodemographic and clinical predictors of participation in two randomized trials: findings from the Collaborative Ocular Melanoma Study COMS report no. 7. *Control Clin Trials* [Internet]. 2001 Oct [cited 2018 Aug 22];22(5):526–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578786>
 186. Argimon Pallás, J.M.^a; Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*, 4a. ed. 4^a Edición. Elsevier España SL, editor. Barcelona; 2013. 401 p.
 187. Corbie-Smith G. Influence of race, clinical, and other socio-demographic features on trial participation. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2018 Aug 22];56(4):304–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435603000465>
 188. Roick J, Danker H, Kersting A, Briest S, Dietrich A, Dietz A, et al. Factors associated with non-participation and dropout among cancer patients in a cluster-randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Aug 22];27(1):e12645. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ecc.12645>
 189. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. 2006 May 2 [cited 2018 Aug 22];113(17):2113–9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/113/17/2113><http://www.lww.com/static/html/reprints.html><http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>
 190. Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Satoh A, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Aug 22];273:145–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29655832>
 191. Tjahjardi C, Wee Y, Hay K, Tesar P, Clarke A, Walters DL, et al. Heyde syndrome revisited: anaemia and aortic stenosis. *Intern Med J* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2018 Aug 23];47(7):814–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.13419>
 192. Ng ACT, Kong WKF, Kamperidis V, Bertini M, Antoni ML, Leung DY, et al. Anaemia in patients with aortic stenosis: influence on long-term prognosis. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Aug 23];17(10):1042–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.297>
 193. Nuis R-J, Sinning J-M, Rodes-Cabau J, Gotzmann M, van Garsse L, Kefer J, et al. Prevalence, Factors Associated With, and Prognostic Effects of Preoperative Anemia on Short- and Long-Term Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2018 Aug 23];6(6):625–34. Available from: <http://circinterventions.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000409>

194. Tamura T, Horiuchi H, Imai M, Tada T, Shiomi H, Kuroda M, et al. Unexpectedly high prevalence of acquired von Willebrand syndrome in patients with severe aortic stenosis as evaluated with a novel large multimer index. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 23];22(11):1115–23. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/22/11/22_30809/_article
195. Casonato A, Sponga S, Pontara E, Cattini MG, Basso C, Thiene G, et al. von Willebrand factor abnormalities in aortic valve stenosis: Pathophysiology and impact on bleeding. *Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Nov 24 [cited 2018 Aug 23];106(07):58–66. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH10-10-0634>
196. Heuvelman HJ, van Geldorp MW a, Eijkemans MJC, Rajamannan NM, Bogers AJJC, Roos-Hesselink JW, et al. Progression of aortic valve stenosis in adults: a systematic review. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2012 Jul;21(4):454–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22953671>
197. Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1523–32.
198. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, et al. Severe Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease? Implications for Management in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 23];62(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.096>
199. Kamperidis V, Delgado V, van Mieghem NM, Kappetein A-P, Leon MB, Bax JJ. Diagnosis and management of aortic valve stenosis in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Aug 23];18(5):469–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.466>
200. Stephan PJ, Henry AC, Hebel RF, Whiddon L, Roberts WC. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 1997 Jan 15 [cited 2013 Nov 17];79(2):166–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193017>
201. Guerraty MA, Chai B, Hsu JY, Ojo AO, Gao Y, Yang W, et al. Relation of Aortic Valve Calcium to Chronic Kidney Disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2018 Aug 23];115(9):1281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791240>
202. Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *Int J Angiol* [Internet]. 2008 Jan;17(2):63–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2728414&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

203. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, Budoff MJ, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Kidney Function and Aortic Valve and Mitral Annular Calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2007 Sep [cited 2018 Aug 30];50(3):412–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263860700892X>
204. Hasan R, Siraj A, Vallurupalli S. Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on progression of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Mar 10 [cited 2018 Aug 24];71(11):A2002. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718325439>
205. Tarantini G, Mojoli M, Windecker S, Wendler O, Lefèvre T, Saia F, et al. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Aug 24];9(9):937–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879816001709>
206. Burup Kristensen C, Jensen JS, Sogaard P, Carstensen HG, Mogelvang R. Atrial fibrillation in aortic stenosis - echocardiographic assessment and prognostic importance. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2012 Dec 25 [cited 2018 Aug 24];10(1):38. Available from: <http://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-10-38>
207. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Nienaber CA, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Aug 24];166(1):72–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527311017931>
208. Bos D, Bozorgpourniazi A, Mutlu U, Kavousi M, Vernooij MW, Moelker A, et al. Aortic Valve Calcification and Risk of Stroke. *Stroke* [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Aug 23];47(11):2859–61. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.116.015200>
209. Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT, Kizer JR, Barasch E, Lloyd-Jones DM, et al. Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: The cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 May 24 [cited 2018 Aug 23];57(21):2172–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596233>
210. Novo G, Guarneri FP, Ferro G, Russo R, Fattouch K, Novo S. Association between asymptomatic carotid atherosclerosis and degenerative aortic stenosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 Aug 23];223(2):519–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915012003863>
211. Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Abramowitz Y, Shacham Y, Arbel Y, Banai S, et al. Prevalence and predictors of carotid artery stenosis in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve

- implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2018 Aug 24];84(6):1007–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccd.25585>
212. Anselmi A, Gaudino M, Risalvato N, Lauria G, Glieca F. Asymptomatic Carotid Artery Disease in Valvular Heart Surgery. *Angiology* [Internet]. 2012 Apr 3 [cited 2018 Aug 23];63(3):171–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319711409921>
213. Antonini-Canterin F, Leiballi E, Capanna M, Burelli C, Cassin M, Macor F, et al. Association between carotid and coronary artery disease in patients with aortic valve stenosis: an angiographic study. *Angiology* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Aug 23];60(5):596–600. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319708327646>
214. Ward RP, Min JK, McDonough KM, Lang RM. High prevalence of important cardiac findings in patients with peripheral arterial disease referred for echocardiography [Internet]. Vol. 18, *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005 [cited 2018 Aug 24]. p. 844–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731705000052>
215. Losi M-A, Brevetti G, Schiano V, Barbati G, Parisi V, Contaldi C, et al. Aortic Valve Sclerosis in Patients with Peripheral and/or Coronary Arterial Disease. *Echocardiography* [Internet]. 2010 Jun 16 [cited 2018 Aug 24];27(6):608–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8175.2009.01109.x>
216. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of valvular aortic stenosis with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* [Internet]. 2001 Nov [cited 2018 Aug 27];88(9):1046–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914901019907>
217. Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2004 Sep [cited 2018 Aug 28];13(5):713–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15473467>
218. Godino C, Lauretta L, Pavon AG, Mangieri A, Viani G, Chieffo A, et al. Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [Internet]. Vol. 61, *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 [cited 2018 Aug 28]. p. 687–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712057130>
219. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2014 Aug 21];371(8):744–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1313875>
220. Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Shiomi H, Nakatsuma K, et al. Causes of Death in Patients with Severe Aortic Stenosis: An Observational study. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2018 Aug 28];7(1):14723. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-15316-6>

221. Hakki A-H, Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Mintz GS, Bemis CE. Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular disease. *Am Heart J* [Internet]. 1980 Oct [cited 2018 Aug 27];100(4):441–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002870380906559>
222. Nishizaki Y, Daimon M, Miyazaki S, Suzuki H, Kawata T, Miyauchi K, et al. Clinical factors associated with classical symptoms of aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Aug 27];22(3):287–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151753>
223. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2018 Aug 27];82(6):2111–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000349750601486X>
224. Lombard JT, Selzer A. Valvular aortic stenosis. A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Intern Med* [Internet]. 1987 Feb 1 [cited 2018 Aug 28];106(2):292–8. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-106-2-292>
225. Hernandez G, Garin O, Pardo Y, Vilagut G, Pont À, Suárez M, et al. Validity of the EQ–5D–5L and reference norms for the Spanish population. *Qual Life Res* [Internet]. 2018 May 16 [cited 2018 Aug 10];1–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-018-1877-5>
226. Garcia-Gordillo MA, Adsuar JC, Olivares PR. Normative values of EQ-5D-5L: in a Spanish representative population sample from Spanish Health Survey, 2011. *Qual Life Res* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2018 Aug 10];25(5):1313–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-015-1164-7>
227. Kaier K, Gutmann A, Baumbach H, von zur Mühlen C, Hehn P, Vach W, et al. Quality of life among elderly patients undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement– a model-based longitudinal data analysis. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2016 Dec 26 [cited 2018 Jul 31];14(1):109. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-016-0512-9>
228. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 Aug 28];60(6):548–58. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712021389>
229. Baron SJ, Arnold S V., Wang K, Magnuson EA, Chinnakondepali K, Makkar R, et al. Health status benefits of transcatheter vs surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate surgical risk: Results from the PARTNER 2 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2018 Aug 28];2(8):837–45. Available from:

- <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2017.2039>
230. Hiltrop N, Belmans A, Claes M, Hornikx M, Peeters B, Flamaing J, et al. Functional performance and quality of life in high-risk comorbid patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for symptomatic aortic valve stenosis. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Aug 28];2(3):184–92. Available from: <https://academic.oup.com/ehjqcco/article-lookup/doi/10.1093/ehjqcco/qcw001>
 231. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch MA, Landwehr S, et al. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Aug 28];9(24):2541–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879816317472>
 232. Vilagut G, María Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008 May [cited 2018 Aug 10];130(19):726–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002577530871563X>
 233. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, et al. Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Aug 10];139(14):613–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775311011304>
 234. Urso S, Sadaba R, Vives M, Beltrame S, Trujillo J, Aldamiz-Echevarria G. Calidad de vida en pacientes ancianos intervenidos de recambio valvular aórtico: comparación con la población general española. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Aug 10];133(11):422–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775309007477>
 235. Osnabrugge RL, Arnold S V., Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Gaudiani VA, et al. Health Status After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Extreme Surgical Risk. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Aug 29];8(2):315–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879814016525>
 236. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, et al. Calcific aortic valve disease: A consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease [Internet]. Vol. 34, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. NIH Public Access; 2014 [cited 2018 Feb 12]. p. 2387–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199903/>
 237. Fox CS. Cross-Sectional Association of Kidney Function with Valvular and Annular Calcification: The Framingham Heart Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2018 Aug 30];17(2):521–7. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2005060627>
 238. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler

- MMB, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2018 Aug 31];34(5):1126–9. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.0000068408.82115.D2>
239. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Mar 27 [cited 2018 Aug 31];348(13):1215–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022066>
240. Barasch E, Gottdiener JS, Marino Larsen EK, Chaves PHM, Newman AB. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Community-Dwelling Elderly Individuals With Calcification of the Fibrous Skeleton of the Base of the Heart and Atherosclerosis (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 2006 May [cited 2018 Aug 31];97(9):1281–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914906001718>
241. Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2018 Aug 31];36(12):2533–7. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.0000190005.09442.ad>
242. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Aug 31];5(6):619–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X12003622>
243. Monhart V. Hypertension and chronic kidney diseases. *Cor Vasa* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2018 Sep 1];55(4):e397–402. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865013000945>
244. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Sep 1];51(4 SUPPL. 2):S13–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638608000048>
245. Aronow WS. Hypertension-related stroke prevention in the elderly. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2013 Dec 16 [cited 2018 Sep 1];15(6):582–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-013-0384-x>
246. van Stel HF, Buskens E. Comparison of the SF-6D and the EQ-5D in patients with coronary heart disease. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2006 Mar 25 [cited 2018 Dec 3];4(1):20. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-4-20>
247. Almenar-Pertejo M, Almenar L, Martínez-Dolz L, Campos J, Galán J, Gironés P, et al. Study on Health-Related Quality of Life in Patients With

- Advanced Heart Failure Before and After Transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2006 Oct [cited 2018 Dec 3];38(8):2524–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097988>
248. COLAK Z, SEGOTIC I, UZUN S, MAZAR M, IVANCAN V, MAJERICKOGLER V. Health related quality of life following cardiac surgery — correlation with EuroSCORE. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Aug 1];33(1):72–6. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2007.09.023>
249. Gjeilo KH, Wahba A, Klepstad P, Lydersen S, Stenseth R. Survival and quality of life in an elderly cardiac surgery population: 5-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2013 Sep [cited 2013 Nov 8];44(3):e182-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803508>
250. Baron SJ, Thourani VH, Kodali S, Arnold S V., Wang K, Magnuson EA, et al. Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results From the PARTNER S3i Trial. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Aug 29];11(12):1188–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879818306460>
251. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Nov 17];26(8):1721–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709942>
252. Jorgensen TJ, Ruczinski I, Kessing B, Smith MW, Shugart YY, Alberg AJ. Hypothesis-driven candidate gene association studies: Practical design and analytical considerations. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2018 Nov 13];170(8):986–93. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwp242>
253. Zondervan KT, Cardon LR. Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies. *Nat Protoc* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2018 Oct 25];2(10):2492–500. Available from: <http://www.nature.com/articles/nprot.2007.366>
254. Cardon LR, Bell JI. Association study designs for complex diseases [Internet]. Vol. 2, *Nature Reviews Genetics*. 2001 [cited 2018 Oct 25]. p. 91–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/35052543>
255. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, Thomas G, et al. Replicating genotype-phenotype associations [Internet]. Vol. 447, *Nature*. 2007 [cited 2018 Oct 25]. p. 655–60. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/447655a>
256. Salas A, Carracedo Á. Estudios de asociación en enfermedades complejas: Problemas estadísticos relacionados con el análisis de polimorfismos genéticos [Internet]. Vol. 207, *Revista Clínica Española*. 2007 [cited 2018 Oct 25]. p. 563–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256507734781>

257. Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes [Internet]. Vol. 361, Lancet. 2003 [cited 2018 Oct 25]. p. 865–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603127158>
258. Curran-Everett D. Multiple comparisons: philosophies and illustrations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Oct 25];279(1):R1-8. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.2000.279.1.R1>

Taules i figures

Figura 1. Freqüència relativa (percentatge) dels grups de tractament en els casos

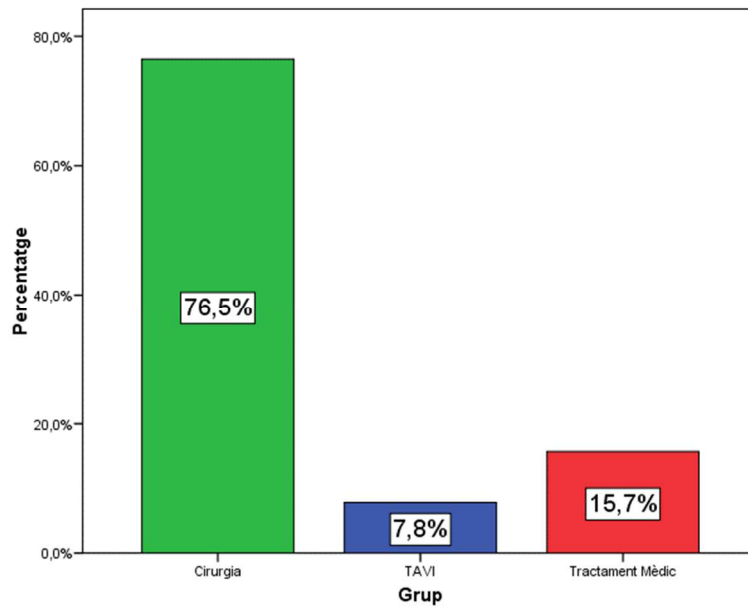
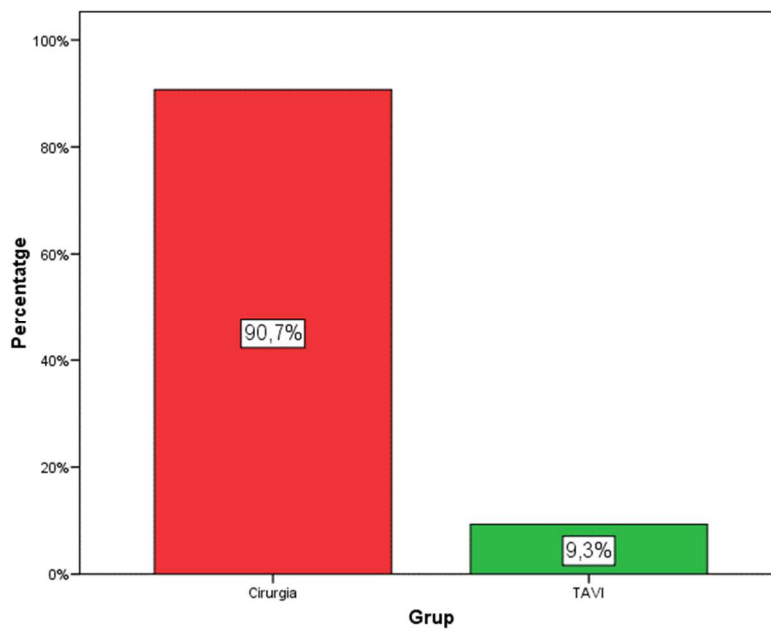


Figura 2. Freqüència relativa (percentatge) del tipus d'intervenció decidida en els casos



Taula 1. Anàlisi descriptiva de les variables antropomètriques dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
Edat (anys)	78	76,3 ± 5,1	8	78,3 ± 4,5	16	83,5 ± 2,6	102	77,6 ± 5,4	<0,001
Sexe (Dona)	78	28 (35,9%)	8	4 (50%)	16	7 (43,8%)	102	39 (38,2%)	0,652
Pes (kg)	77	77,4 ± 12,7	8	76,9 ± 10,1	15	75 ± 15,5	100	77 ± 12,9	0,707
Talla (m)	76	1,6 ± 0,1	8	1,6 ± 0,1	15	1,6 ± 0,1	99	1,6 ± 0,1	0,271
IMC (Kg/m ²)	76	29,1 ± 3,8	8	31,4 ± 4,6	15	27,6 ± 3,6	99	29 ± 3,9	0,114
Perímetre cintura (cm)	41	107,2 ± 8,6	5	110,2 ± 10,6	8	104,3 ± 7,4	54	107,1 ± 8,6	0,481
ITB	42	1,1 ± 0,2	5	1,1 ± 0,2	9	1 ± 0,2	56	1,1 ± 0,2	0,866
TAS (mm Hg)	73	130,3 ± 19,4	8	125,1 ± 20,9	16	131,9 ± 18,5	97	130,1 ± 19,3	0,543
TAD (mm Hg)	73	69 ± 10,8	8	63 ± 5,9	16	66,3 ± 11,2	97	68 ± 10,6	0,202
IMC categoritzat	76		8		15		99		0,753
Normal		13 (17,1%)		1 (12,5%)		4 (26,7%)		18 (18,2%)	
Sobrepès		35 (46,1%)		2 (25%)		6 (40%)		43 (43,4%)	
Obesitat		28 (36,8%)		5 (62,5%)		5 (33,3%)		38 (38,4%)	
Obesitat central (Si)	41	34 (82,9%)	5	4 (80%)	8	7 (87,5%)	54	45 (83,3%)	0,930
Control tensional (Si)	73	42 (57,5%)	8	5 (62,5%)	16	7 (43,8%)	97	54 (55,7%)	0,556

Taula 2. Anàlisi descriptiva dels factors de risc cardiovasculars i de variables analítiques en els casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
Colesterol total (mg/dl)	78	179,3 ± 40,7	7	147,6 ± 55,6	16	160,7 ± 37,2	101	174,2 ± 42,1	0,047
Colesterol LDL (mg/dl)	75	104,8 ± 34,5	7	78,1 ± 42,5	14	91,7 ± 30,2	96	101 ± 35,1	0,055
Colesterol HDL (mg/dl)	75	51,7 ± 17,4	8	47,4 ± 13,5	14	50,1 ± 17,3	97	51,1 ± 17	0,721
Creatinina	78	1,1 ± 0,4	8	1 ± 0,3	16	1,2 ± 0,6	102	1,1 ± 0,4	0,654
Calci	31	9,3 ± 0,5	2	9,4 ± 0,2	8	9,2 ± 0,4	41	9,3 ± 0,4	0,602
Hemoglobina	78	13,3 ± 1,7	8	11,9 ± 1,1	16	12,4 ± 1,9	102	13 ± 1,8	0,017
Hematòcrit	78	40,5 ± 5	8	37 ± 4,4	16	38 ± 5,4	102	39,9 ± 5,1	0,033
Consum de tabac	78		8		16		102		0,613
No		48 (61,5%)		5 (62,5%)		10 (62,5%)		63 (61,8%)	
Ex fumador		23 (29,5%)		2 (25%)		6 (37,5%)		31 (30,4%)	
Fumador actual		7 (9%)		1 (12,5%)		0 (0%)		8 (7,8%)	
Hipertensió (Si)	78	66 (84,6%)	8	8 (100%)	16	13 (81,3%)	102	87 (85,3%)	0,446
Hipercolesterolèmia (Si)	78	58 (74,4%)	8	4 (50%)	16	11 (68,8%)	102	73 (71,6%)	0,335
Colesterol-HDL baix (Si)	78	23 (29,5%)	8	4 (50%)	16	8 (50%)	102	35 (34,3%)	0,180
Diabetis (Si)	77	29 (37,7%)	8	4 (50%)	16	1 (6,3%)	101	34 (33,7%)	0,032
Obesitat (Si)	78	31 (39,7%)	8	6 (75%)	16	7 (43,8%)	102	44 (43,1%)	0,159
Història familiar de cardiopatia Isquèmica (Si)	5	0 (0%)	1	0 (0%)	2	2 (100%)	8	2 (25%)	0,013
Tabaquisme (actual o previ) (Si)	78	30 (38,5%)	8	3 (37,5%)	16	6 (37,5%)	102	39 (38,2%)	0,996

Taula 3. Anàlisi descriptiva de la farmacoteràpia en els casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antidiabètics orals (Si)	78	27 (34,6%)	8	4 (50%)	16	1 (6,3%)	102	32 (31,4%)	0,042
Insulina (Si)	78	9 (11,5%)	8	1 (12,5%)	16	0 (0%)	102	10 (9,8%)	0,355
IECA (Si)	78	36 (46,2%)	8	3 (37,5%)	16	8 (50%)	102	47 (46,1%)	0,845
ARA-II (Si)	78	22 (28,2%)	8	4 (50%)	16	4 (25%)	102	30 (29,4%)	0,399
Antagonistes del calci (Si)	78	14 (17,9%)	8	1 (12,5%)	16	4 (25%)	102	19 (18,6%)	0,722
Betabloquejadors (Si)	78	35 (44,9%)	8	6 (75%)	16	9 (56,3%)	102	50 (49%)	0,220
Antiarítmics (Si)	78	4 (5,1%)	8	0 (0%)	16	2 (12,5%)	102	6 (5,9%)	0,397
Digoxina (Si)	78	2 (2,6%)	8	1 (12,5%)	16	1 (6,3%)	102	4 (3,9%)	0,337
Diürètics (Si)	78	45 (57,7%)	8	6 (75%)	16	14 (87,5%)	102	65 (63,7%)	0,061
Estatines (Si)	78	44 (56,4%)	8	4 (50%)	16	9 (56,3%)	102	57 (55,9%)	0,941
Broncodilatadors (Si)	78	14 (17,9%)	8	4 (50%)	16	4 (25%)	102	22 (21,6%)	0,103
Corticoides sistèmics (Si)	78	1 (1,3%)	8	0 (0%)	16	1 (6,3%)	102	2 (2%)	0,391
Clopidogrel (Si)	78	4 (5,1%)	8	1 (12,5%)	16	2 (12,5%)	102	7 (6,9%)	0,458
Altres antiplaquetaris (Si)	78	26 (33,3%)	8	1 (12,5%)	16	4 (25%)	102	31 (30,4%)	0,417
Anticoagulants (Si)	78	20 (25,6%)	8	4 (50%)	16	7 (43,8%)	102	31 (30,4%)	0,162
Nitrats orals (Si)	78	8 (10,3%)	8	1 (12,5%)	16	3 (18,8%)	102	12 (11,8%)	0,629
Fàrmacs Neurològics (Si)	78	5 (6,4%)	8	0 (0%)	16	0 (0%)	102	5 (4,9%)	0,445
Cap tractament (Si)	78	4 (5,1%)	8	0 (0%)	16	0 (0%)	102	4 (3,9%)	0,527
Altres tractaments (Si)	78	57 (73,1%)	8	6 (75%)	16	13 (81,3%)	102	76 (74,5%)	0,791

Taula 4. Anàlisi descriptiva de la farmacoteràpia per grups farmacològics en els casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antidiabètics (Si)	78	28 (35,9%)	8	4 (50%)	16	1 (6,3%)	102	33 (32,4%)	0,037
Antihipertensius (Si)	78	69 (88,5%)	8	7 (87,5%)	16	14 (87,5%)	102	90 (88,2%)	0,992
Antiarítmics (Si)	78	6 (7,7%)	8	1 (12,5%)	16	3 (18,8%)	102	10 (9,8%)	0,385
Antiagregants (Si)	78	29 (37,2%)	8	2 (25%)	16	6 (37,5%)	102	37 (36,3%)	0,787
Anticoagulants (Si)	78	20 (25,6%)	8	4 (50%)	16	7 (43,8%)	102	31 (30,4%)	0,162
Nitrats (Si)	78	8 (10,3%)	8	1 (12,5%)	16	3 (18,8%)	102	12 (11,8%)	0,629

Taula 5. Anàlisi descriptiva de la història cardiològica prèvia dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Edema agut de pulmó o insuficiència cardíaca congestiva	78		8		16		102		0,436
Cap		71 (91%)		7 (87,5%)		16 (100%)		94 (92,2%)	
1		5 (6,4%)		0 (0%)		0 (0%)		5 (4,9%)	
2 o més		2 (2,6%)		1 (12,5%)		0 (0%)		3 (2,9%)	
IAM	78		8		16		102		0,269
Cap		69 (88,5%)		6 (75%)		13 (81,3%)		88 (86,3%)	
1		7 (9%)		1 (12,5%)		2 (12,5%)		10 (9,8%)	
2 o més		2 (2,6%)		1 (12,5%)		1 (6,3%)		4 (3,9%)	
Intervencionisme cardiològic previ	78		8		16		102		0,170
No		67 (85,9%)		5 (62,5%)		12 (75%)		84 (82,4%)	
Si, en un ingrés previ		11 (14,1%)		3 (37,5%)		4 (25%)		18 (17,6%)	

Taula 6. Anàlisi descriptiva dels antecedents patològics (comorbiditats) dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedents insuficiència renal crònica (IRC) (Si)	78	21 (26,9%)	8	1 (12,5%)	16	7 (43,8%)	102	29 (28,4%)	0,231
Antecedents patològics respiratoris	78		8		16		102		0,682
No		57 (73,1%)		4 (50%)		10 (62,5%)		71 (69,6%)	
MPOC		11 (14,1%)		3 (37,5%)		5 (31,3%)		19 (18,6%)	
Altres		10 (12,8%)		1 (12,5%)		1 (6,3%)		12 (11,8%)	
Antecedents neurològics	78		8		16		102		0,299
No		67 (85,9%)		8 (100%)		15 (93,8%)		90 (88,2%)	
AIT		2 (2,6%)		0 (0%)		0 (0%)		2 (2%)	
AVC		8 (10,3%)		0 (0%)		1 (6,3%)		9 (8,8%)	
Altres		1 (1,3%)		0 (0%)		0 (0%)		1 (1%)	
Antecedents d'estenosi carotídia (Si)	78	4 (5,1%)	8	1 (12,5%)	16	1 (6,3%)	102	6 (5,9%)	0,699
Antecedents d'arteriopatia perifèrica (Si)	78	1 (1,3%)	8	1 (12,5%)	16	1 (6,3%)	102	3 (2,9%)	0,140
Antecedents patològics endocrins (Si)	78	4 (5,1%)	8	0 (0%)	16	3 (18,8%)	102	7 (6,9%)	0,106
Antecedents d' hipotiroidisme (Si)	78	2 (2,6%)	8	0 (0%)	16	2 (12,5%)	102	4 (3,9%)	0,147
Antecedent d'hipertiroidisme (Si)	78	0 (0%)	8	0 (0%)	16	1 (6,3%)	102	1 (1%)	0,066
Antecedents patològics endocrins: altres (Si)	78	2 (2,6%)	8	0 (0%)	16	0 (0%)	102	2 (2%)	0,731
Antecedents digestius (Si)	78	12 (15,4%)	8	2 (25%)	16	4 (25%)	102	18 (17,6%)	0,558
Mobilitat reduïda(Si)	78	2 (2,6%)	8	1 (12,5%)	16	1 (6,3%)	102	4 (3,9%)	0,337
Antecedents neoplàsia (Si)	78	7 (9%)	8	3 (37,5%)	16	3 (18,8%)	102	13 (12,7%)	0,052

Taula 7. Anàlisi descriptiva de la situació clínica cardiològica dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament Mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Ritme cardíac	78		8		16		102		0,596
Sinusal		56 (71,8%)		5 (62,5%)		10 (62,5%)		71 (69,6%)	
Fibril·lació /Flutter auricular		20 (25,6%)		2 (25%)		6 (37,5%)		28 (27,5%)	
Marcapàs		1 (1,3%)		1 (12,5%)		0 (0%)		2 (2%)	
Altres		1 (1,3%)		0 (0%)		0 (0%)		1 (1%)	
FE del VE (%)	78	59,9 ± 12,4	8	51,8 ± 16,5	16	57,8 ± 15,9	102	58,9 ± 13,3	0,296
FE agrupat	78		8		16		102		0,275
Disfunció greu del VE (FE <30%)		3 (3,8%)		0 (0%)		2 (12,5%)		5 (4,9%)	
Sense disfunció greu del VE (FE ≥30%)		75 (96,2%)		8 (100%)		14 (87,5%)		97 (95,1%)	
Angina	78		8		16		102		0,941
CCS1		57 (73,1%)		5 (62,5%)		13 (81,3%)		75 (73,5%)	
CCS2		17 (21,8%)		1 (12,5%)		2 (12,5%)		20 (19,6%)	
CCS3		4 (5,1%)		2 (25%)		1 (6,3%)		7 (6,9%)	
Angina > CCS2 (Si)	78	4 (5,1%)	8	2 (25%)	16	1 (6,3%)	102	7 (6,9%)	0,106
Angina > CCS1 (Si)	78	21 (26,9%)	8	3 (37,5%)	16	3 (18,8%)	102	27 (26,5%)	0,607
NYHA	78		8		16		102		0,656
1		11 (14,1%)		0 (0%)		0 (0%)		11 (10,8%)	
2		35 (44,9%)		5 (62,5%)		11 (68,8%)		51 (50%)	
3		32 (41%)		2 (25%)		5 (31,3%)		39 (38,2%)	
4		0 (0%)		1 (12,5%)		0 (0%)		1 (1%)	
NYHA > II (Si)	78	32 (41%)	8	3 (37,5%)	16	5 (31,3%)	102	40 (39,2%)	0,762
NYHA > I (Si)	78	67 (85,9%)	8	8 (100%)	16	16 (100%)	102	91 (89,2%)	0,150

Taula 8. Anàlisi descriptiva dels valors dels 5 ítems o escales, de l'escala visual analògica (EVA) i de les utilitats del qüestionari EuroQol 5D-5L dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
EQ5D: mobilitat	66	2,4 ± 1	7	2,3 ± 1	16	2,6 ± 0,9	89	2,4 ± 1	0,860
EQ5D: cura personal	65	1,5 ± 0,9	7	1,7 ± 1	16	1,6 ± 0,9	88	1,6 ± 0,9	0,677
EQ5D: activitats	66	2,3 ± 1,1	7	2,3 ± 1	16	2,7 ± 0,9	89	2,3 ± 1,1	0,331
EQ5D: dolor	66	2,4 ± 1,1	7	2,1 ± 1,3	16	2,1 ± 1,1	89	2,3 ± 1,1	0,692
EQ5D: ansietat	66	2 ± 1,1	7	1,9 ± 0,9	16	2 ± 1	89	2 ± 1	0,963
EQ5D: puntuació global de salut (EVA)	66	54,8 ± 18	7	56,4 ± 18	16	59,7 ± 16,2	89	55,8 ± 17,6	0,782
EQ5D: Puntuació global de salut (EVA) de 50 o més	66		7		16		89		0,618
<50		1 (1,5%)		0 (0%)		0 (0%)		1 (1,1%)	
50 - 74		52 (78,8%)		6 (85,7%)		12 (75%)		70 (78,7%)	
75 - 100		13 (19,7%)		1 (14,3%)		4 (25%)		18 (20,2%)	
Utilitats EuroQol 5D-5L	65	0,7 ± 0,3	7	0,7 ± 0,2	16	0,6 ± 0,2	88	0,7 ± 0,2	0,921
		0,69 [0,53 - 0,86]		0,74 [0,46 - 0,86]		0,69 [0,52 - 0,78]		0,69 [0,52 - 0,83]	

Taula 9. Anàlisi descriptiva dels valors dels 12 ítems o preguntes del qüestionari de salut SF-12 dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
GH1	66	3,9 ± 0,6	7	3,3 ± 1,3	16	3,6 ± 1	89	3,8 ± 0,7	0,456
PF02	66	1,5 ± 0,7	7	1,4 ± 0,8	16	1,5 ± 0,7	89	1,5 ± 0,7	0,938
PF04	66	1,3 ± 0,6	7	1,3 ± 0,8	15	1,3 ± 0,7	88	1,3 ± 0,6	0,861
BP2	66	3 ± 1,3	7	2,4 ± 1,4	15	2,7 ± 1,5	88	2,9 ± 1,4	0,490
MH3	66	3,4 ± 1,6	7	3,6 ± 1,7	15	3,4 ± 1,3	88	3,4 ± 1,5	0,960
VT2	65	4,3 ± 1,5	7	4,1 ± 2,3	15	3,9 ± 1,5	87	4,2 ± 1,6	0,693
MH4	66	4,2 ± 1,5	7	4,4 ± 1,7	15	4,5 ± 1,1	88	4,3 ± 1,5	0,722
SF2	66	3,6 ± 1,2	7	3,1 ± 1,3	15	3,5 ± 1,3	88	3,5 ± 1,2	0,751
RP2	66	1,3 ± 0,4	7	1,4 ± 0,5	16	1,2 ± 0,4	89	1,3 ± 0,4	0,482
RP3	66	1,3 ± 0,4	7	1,3 ± 0,5	16	1,2 ± 0,4	89	1,2 ± 0,4	0,820
RE2	66	1,6 ± 0,5	7	1,9 ± 0,4	15	1,7 ± 0,5	88	1,6 ± 0,5	0,267
RE3	66	1,6 ± 0,5	7	1,9 ± 0,4	15	1,7 ± 0,5	88	1,6 ± 0,5	0,460

- (GH1) 1. En general, diríeu que la vostra salut és...
- (PF02) 2. La vostra salut actual, us limita per fer esforços moderats, com ara moure una taula?
passar l'aspiradora, jugar a bitlles ocaminar més d'una hora?
- (PF04) 3 La vostra salut actual, us limita per pujar uns quants pisos per l'escala?
- (RP2) 4. Durant les darreres 4 setmanes, heu fet menys del que haguéssiu volgut fer, a causa de la vostra salut física?
- (RP3) 5. . Durant les darreres 4 setmanes, Heu hagut de deixar de fer algunes tasques de la feina o de les activitats quotidianes, a causa de la vostra salut física?
- (RE2) 6. Durant les darreres 4 setmanes, Heu fet menys del que haguéssiu volgut fer,
per algun problema emocional (com ara estar trist, deprimit o nerviós)?
- (RE3) 7. Durant les darreres 4 setmanes, no heu fet la feina o les activitats quotidianes tan **curosament** com acostumàveu, per algun problema emocional (com ara estar trist, deprimit o nerviós)?
- (BP2) 8. Durant les darreres 4 setmanes, fins a quin punt el dolor us ha dificultat la feina habitual (inclosa la feina fora de casa i les tasques domèstiques)?
- (MH3) 9. Durant les darreres 4 setmanes, quant temps es va sentir calmat i tranquil?
- (VT2) 10. Durant les darreres 4 setmanes, quant de temps heu tingut molta energia?
- (MH4) 11. Durant les darreres 4 setmanes, quant de temps us heu sentit desanimat i trist?
- (SF2) 12. Durant les darreres 4 setmanes, , amb quina freqüència la vostra salut física o els vostres problemes emocionals us han dificultat les activitats socials (com ara visitar els amics o familiars)?

Taula 10. Anàlisi descriptiva dels valors dels components sumaris físic i mental del qüestionari de salut SF-12 dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		T. mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Component físic	65	33,6 ± 7,3	7	36,1 ± 9,6	15	34,8 ± 10	87	34 ± 7,9	0,834
Component mental	62	39,5 ± 9,4	7	40,2 ± 10,8	14	41,3 ± 7,2	83	39,9 ± 9,1	0,663

Taula 11. Anàlisi descriptiva del tipus d'estenosi aòrtica i de les patologies cardíques associades dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		T. mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Tipus estenosi aòrtica severa	78		8		16		102		0,460
Estenosi aòrtica pura		49 (62,8%)		6 (75%)		8 (50%)		63 (61,8%)	
Doble lesió aòrtica		29 (37,2%)		2 (25%)		8 (50%)		39 (38,2%)	
Patologia mitral quirúrgica associada (Sí)	78	9 (11,5%)	8	1 (12,5%)	16	6 (37,5%)	102	16 (15,7%)	0,033
Patologia de aorta associada (Sí)	78	4 (5,1%)	8	0 (0%)	16	1 (6,3%)	102	5 (4,9%)	0,785
Altres patologies cardíques associades (Sí)	78	11 (14,1%)	8	1 (12,5%)	16	1 (6,3%)	102	13 (12,7%)	0,692
Malaltia coronària associada (Sí)	78	23 (29,5%)	8	3 (37,5%)	16	3 (18,8%)	102	29 (28,4%)	0,576

Taula 12. Anàlisi descriptiva dels valors de les escales de risc quirúrgic Euroscore i de la fragilitat dels casos i comparativa entre els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
EuroScore I	78	7,8 ± 2,3	8	8,1 ± 2,4	16	9,3 ± 1,6	102	8 ± 2,3	0,018
EuroScore I Logístic	78	11,1 ± 10,9	8	18,4 ± 19,8	16	15,2 ± 8	102	12,3 ± 11,5	0,019
EuroScore II	78	4,4 ± 5	8	4,3 ± 3,8	16	4,4 ± 5	102	4,4 ± 4,9	0,887
Fragilitat (Si)	62	47 (75,8%)	6	4 (66,7%)	12	10 (83,3%)	80	61 (76,3%)	0,725
Temps del 5 m gait test	62	9,6 ± 10,2	6	17,2 ± 24,5	12	8,6 ± 2,6	80	10 ± 11,1	0,761

Figura 3. Freqüència relativa de fragilitat en els grups de tractament

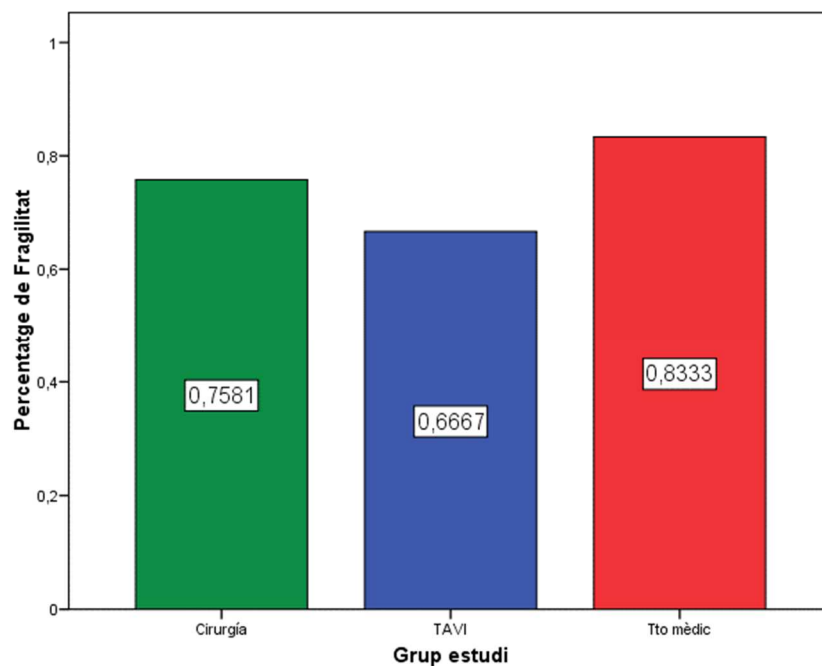
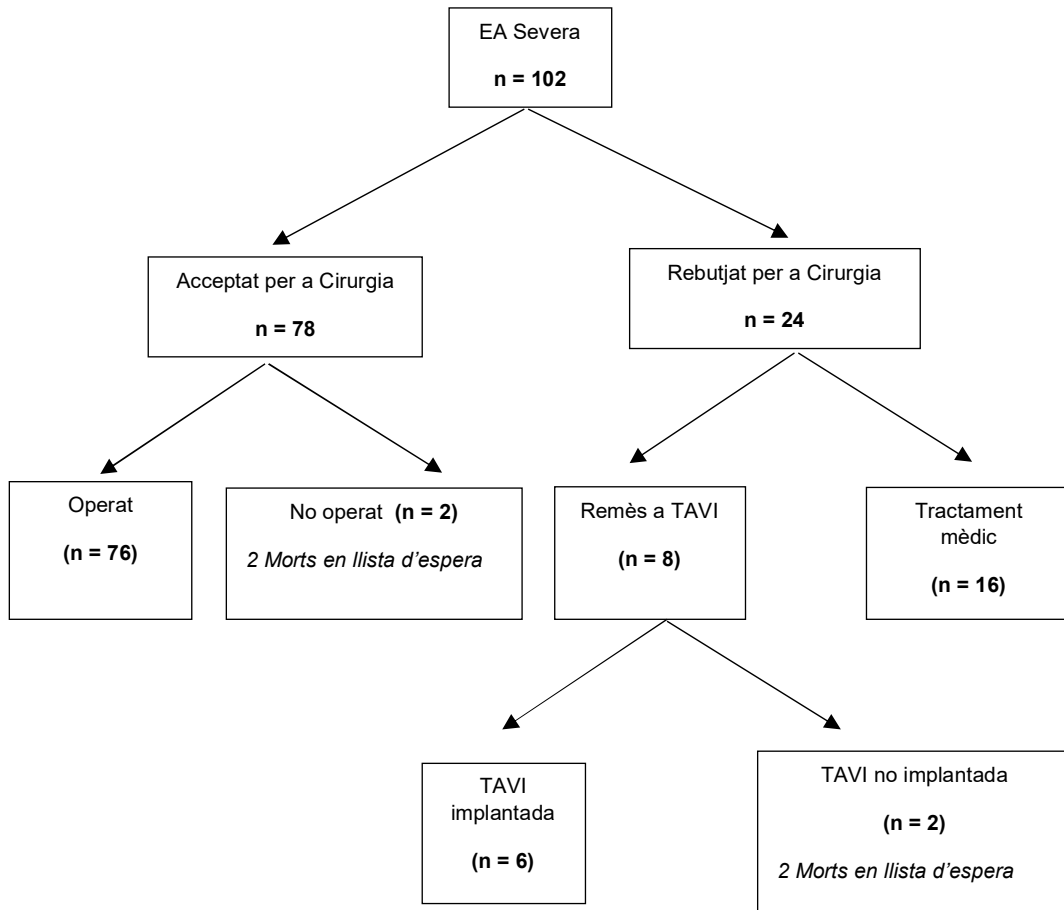


Figura 4. Esquema de les decisions terapèutiques en els casos



Taula 13. Anàlisi descriptiva de la decisió terapèutica i la seva motivació i del grau i raó d'urgència de la intervenció en els casos i comparativa en els grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Tots (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Acceptat per a Cirurgia	78		8		16		102		n.p.
No		n.p.		n.p.		16 (100%)		16 (15,7%)	
Si		78 (100%)		n.p.		n.p.		78 (76,5%)	
Remés a TAVI		n.p.		8 (100%)		n.p.		8 (7,8%)	
Rebutjat: aorta en porcellana (Si)		n.p.	8	4 (50%)	16	1 (6,3%)	24	5 (20,8%)	0,028
Rebutjat: Comorbiditat greu (Si)		n.p.	8	8 (100%)	16	13 (81,3%)	24	21 (87,5%)	0,526
Rebutjat: Pel propi pacient (Si)		n.p.	8	0 (0%)	16	4 (25%)	24	4 (16,7%)	0,262
Grau d'Urgència	76		6		n.p.		82		0,603
Urgent		12 (15,8%)		1 (16,7%)		n.p.		13 (15,9%)	
Electiva		27 (35,5%)		3 (50%)		n.p.		30 (36,6%)	
Preferent		37 (48,7%)		2 (33,3%)		n.p.		39 (47,6%)	
Raó de la urgència	49		3		n.p.		52		0,547
Anatòmica		10 (20,4%)		0 (0%)		n.p.		10 (19,2%)	
EAP/ICC/IC		22 (44,9%)		3 (100%)		n.p.		25 (48,1%)	
Angina		8 (16,3%)		0 (0%)		n.p.		8 (15,4%)	
Síncope		5 (10,2%)		0 (0%)		n.p.		5 (9,6%)	
Altres		4 (8,2%)		0 (0%)		n.p.		4 (7,7%)	

n.p.: no procedeix

Taula 14. Anàlisi descriptiva de successos previs a la intervenció i de raons per la no intervenció en els casos i comparativa per grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Ingressos intercurrents (Si)	78	7 (9%)	8	2 (25%)	16	n.p.	86	9 (10,5%)	0,158
Avançament data intervenció (Si)	78	4 (5,1%)	8	1 (12,5%)	16	n.p.	102	5 (5,8%)	0,396
Exitus previ a intervenció (Si)	78	2 (2,6%)	8	2 (25%)	16	n.p.	102	4 (3,9%)	0,004
Intervingut (Sí)	78	76 (97,4%)	8	6 (75%)	16	n.p.	102	82 (95,3%)	0,004
Temps fins la intervenció (setmanes)	75	11,2 ± 10,5	6	26,3 ± 25,6	0	n.p.	81	12,3 ± 12,6	0,049

n.p.: no procedeix

Taula 15. Anàlisi descriptiva dels tipus de pròtesis aòrtiques i tècniques quirúrgiques associades utilitzades en els casos intervinguts i comparativa de tipus de pròtesi aòrtica per tipus d'intervenció (Cirurgia o TAVI)

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Tots (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Pròtesi aòrtica (Si)	76	76 (100%)	6	6 (100%)	16	n.p.	82	82 (100%)	n.p.
Tipus pròtesi aòrtica	76		6		n.p.		82		0,517
Biològica		71 (93,4%)		6 (100%)		n.p.		77 (93,9%)	
Mecànica		5 (6,6%)		0 (0%)		n.p.		5 (6,1%)	
Pròtesi mitral (Si)	76	5 (6,5%)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	76	5 (6,5%)	n.p.
<i>Bypass</i> coronari (Si)	76	13 (17,1%)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	76	13 (17,1%)	n.p.
Pròtesi vascular en aorta ascendent (Si)	76	3 (3,9%)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	76	3 (3,9%)	n.p.
Anuloplastia vàlvula tricuspide (Si)	76	3 (3,9%)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	76	3 (3,9%)	n.p.

n.p.: no procedeix

Taula 16. Anàlisi descriptiva de diferents variables de resultats en els casos i comparativa per grups de tractament

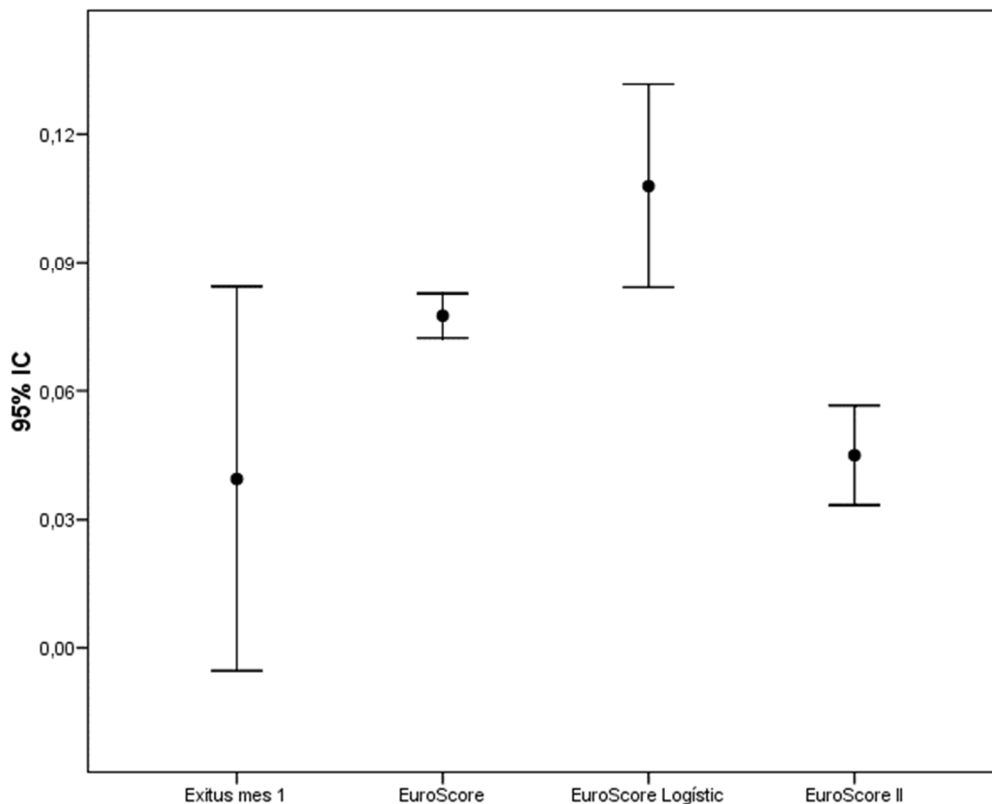
	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Temps (dies) des d' intervenció fins a l'alta	74	13,3 ± 7,3	6	10,3 ± 6,2			80	13,1 ± 7,3	0,241
Exitus en registre (des d'inclusió)	78	12 (15,4%)	8	2 (25%)	16	11 (68,8%)	102	25 (24,5%)	<0,001
Destinació pacients dels grups intervenció (inclou morts en llista d'espera)	78		8		n.p.		86		0,149
Domicili		68 (87,2%)		6 (75%)		n.p.		74 (86%)	
Altre hospital		3 (3,8%)		0 (0%)		n.p.		3 (3,5%)	
Centre sociosanitari		2 (2,6%)		0 (0%)		n.p.		2 (2,3%)	
Exitus		5 (6,4%)		2 (25%)		n.p.		7 (8,1%)	
Mortalitat intervenció: 1 mes (Si)	76	3 (3,9%)	6	0 (0%)		n.p.	82	3 (3,7%)	0,620

n.p.: no procedeix

Taula 17. Anàlisi comparatiu de la mortalitat quirúrgica observada respecte a la mortalitat quirúrgica esperada en els pacients del grup de tractament Cirurgia (segons les escales de risc EuroScore)

Resultats Cirurgia	N	%	Escales de risc	N	%	Dif.	L. Inf.	L. Sup.	p
Exitus Observat 1 mes	76	3,95%	EuroScore	76	7,75%	-3,80%	-8,23%	0,64%	0,092
Exitus Observat 1 mes	76	3,95%	EuroScore Logístic	76	10,79%	-6,84%	-11,78%	-1,91%	0,007
Exitus Observat 1 mes	76	3,95%	EuroScore II	76	4,50%	-0,55%	-5,17%	4,06%	0,812

Figura 5. Gràfic de barres d'error. Variabilitat de la mortalitat observada i de la mortalitat esperada (segons les escales de risc EuroScore) en els pacients del grup de tractament Cirurgia



Taula 18. Anàlisi descriptiva de la supervivència a 6, 12, 24 i 36 mesos en els casos i comparativa entre els diferents grups de tractament

	Cirurgia (n=78)		TAVI (n=8)		Tractament mèdic (n=16)		Total (n=102)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Viu als 6m (Si)	78	70 (89,7%)	8	8 (100%)	16	14 (87,5%)	102	92 (90,2%)	0,601
Viu als 12m	78		8		16		102		0,040
No		9 (11,5%)		2 (25%)		6 (37,5%)		17 (16,7%)	
Si		69 (88,5%)		6 (75%)		9 (56,3%)		84 (82,4%)	
No es sap (NS)		0 (0%)		0 (0%)		1 (6,3%)		1 (1%)	
Viu als 24m	78		8		16		102		0,035
No		11 (14,1%)		2 (25%)		10 (62,5%)		23 (22,5%)	
Si		66 (84,6%)		6 (75%)		4 (25%)		76 (74,5%)	
NS		1 (1,3%)		0 (0%)		2 (12,5%)		3 (2,9%)	
Viu als 36m	44		2		15		61		0,079
No		11 (25%)		2 (100%)		10 (66,7%)		23 (37,7%)	
Si		31 (70,5%)		0 (0%)		2 (13,3%)		33 (54,1%)	
NS		2 (4,5%)		0 (0%)		3 (20%)		5 (8,2%)	

Figura 6 Diagrama de sectors. Freqüència relativa (percentatge) de casos i controls

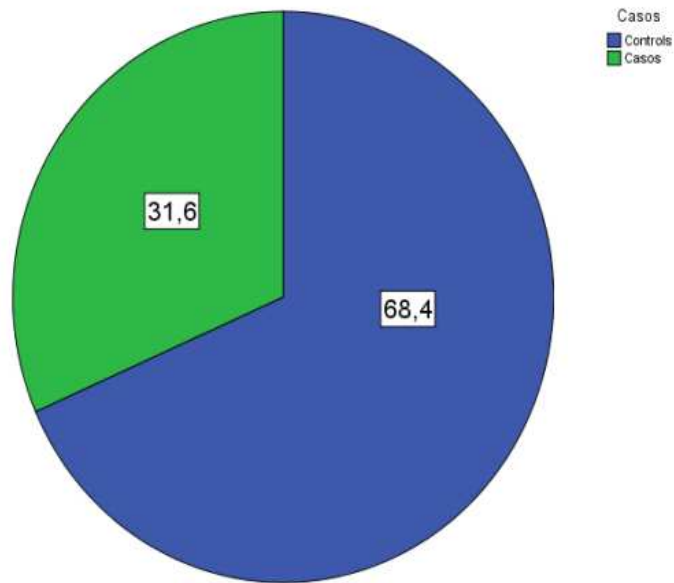


Figura 7 Diagrama de barres. Freqüència relativa (percentatge) de nombre de controls per cas

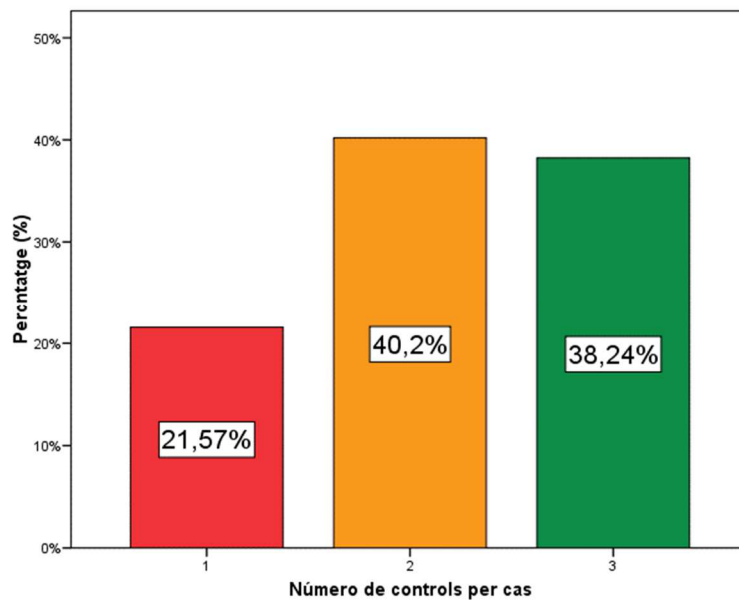
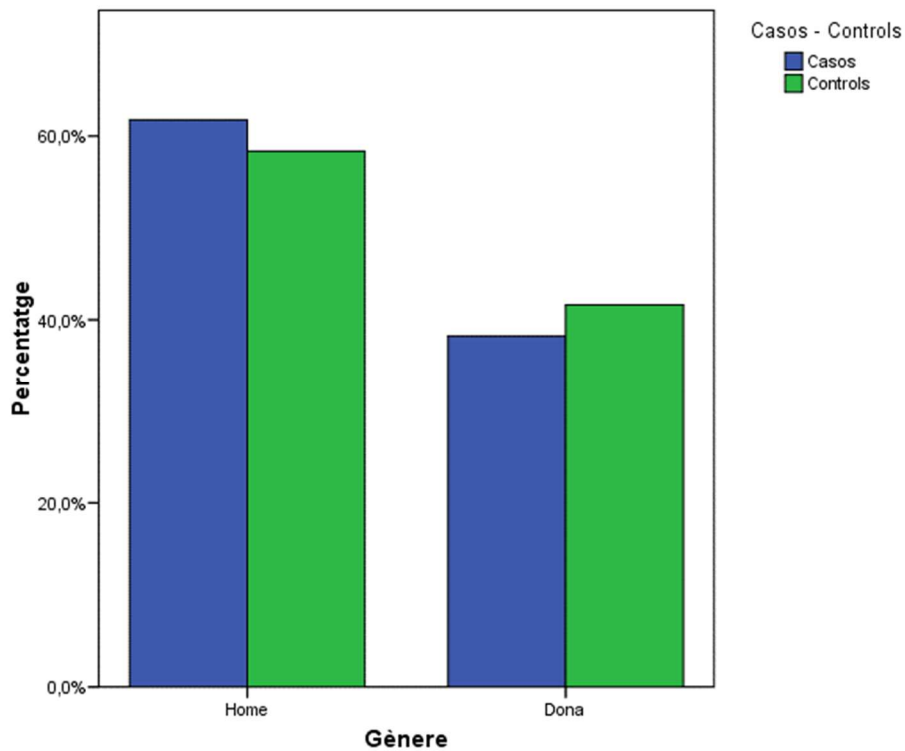


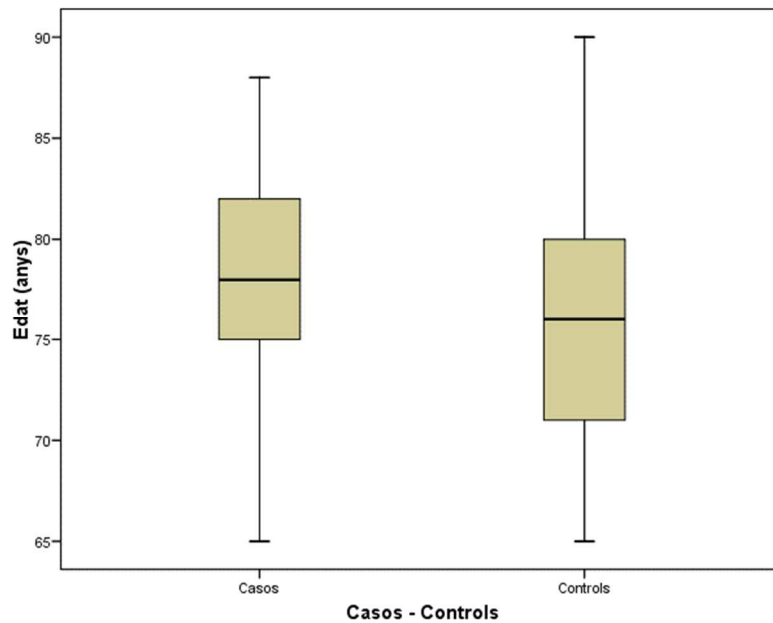
Figura 8 Diagrama de barres. Freqüència relativa (percentatge) d'homes i dones en casos i controls



Taula 19 Anàlisi bivariada de l'edat i el gènere (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Edat (anys)	<i>mitjana ± DT</i>	102	77,6 ± 5,4	221	75,5 ± 6,1	323	76,2 ± 6	0,003
Sexe (Dona)	<i>n (%)</i>	102	39 (38,2%)	221	92 (41,6%)	323	131 (40,6%)	0,564

Figura 9 Diagrames de caixa de distribució de freqüències de l'edat en casos i controls



Taula 20 Anàlisi bivariada de l'edat estratificada (casos versus controls)

	Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Edat agrupada	102		221		323		0,003
65 – 69		12 (11,8%)		42 (19%)		54 (16,7%)	
70 – 74		12 (11,8%)		57 (25,8%)		69 (21,4%)	
75 – 79		37 (36,3%)		58 (26,2%)		95 (29,4%)	
80 – 84		33 (32,4%)		52 (23,5%)		85 (26,3%)	
85 o més		8 (7,8%)		12 (5,4%)		20 (6,2%)	
Edat	102		221		323		0,001
<=75		29 (28,4%)		106 (48%)		135 (41,8%)	
>75		73 (71,6%)		115 (52%)		188 (58,2%)	

Taula 21 Anàlisi bivariada de variables antropomètriques (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
Pes (kg)	mitjana ± DT	100	77 ± 12,9	206	74,6 ± 12,4	306	75,4 ± 12,6	0,076
Altura (m)	mitjana ± DT	99	1,6 ± 0,1	206	1,6 ± 0,1	305	1,6 ± 0,1	0,317
IMC (kg/m ²)	mitjana ± DT	99	29 ± 3,9	206	28,4 ± 4,5	305	28,6 ± 4,3	0,118
IMC categoritzat	n (%)	99		206		305		0,335
Normal			18 (18,2%)		43 (20,9%)		61 (20%)	
Sobrepès			43 (43,4%)		96 (46,6%)		139 (45,6%)	
Obesitat			38 (38,4%)		67 (32,5%)		105 (34,4%)	
P. Cintura (cm)	mitjana ± DT	54	107,1 ± 8,6	162	102,9 ± 11,1	216	104 ± 10,6	0,003
Obesitat Central (Sí)	n (%)	54	45 (83,3%)	162	109 (67,3%)	216	154 (71,3%)	0,024
ITB	mitjana ± DT	56	1,1 ± 0,2	99	1,1 ± 0,2	155	1,1 ± 0,2	0,622
TAS (mm Hg)	mitjana ± DT	97	130,1 ± 19,3	205	136,6 ± 13,1	302	134,5 ± 15,6	0,002
TAD (mm Hg)	mitjana ± DT	97	68 ± 10,6	205	75,2 ± 8,9	302	72,9 ± 10,1	<0,001
Control Tensional (Sí)	n (%)	97	54 (55,7%)	205	78 (38%)	302	132 (43,7%)	0,004

Taula 22 Anàlisi bivariada de l'ITB categoritzat (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
ITB < 0.9 (Sí)	n (%)	56	5 (8,9%)	99	15 (15,2%)	155	20 (12,9%)	0,267

Figura 10 Diagrames de caixa de distribució de freqüències del pes en casos i controls

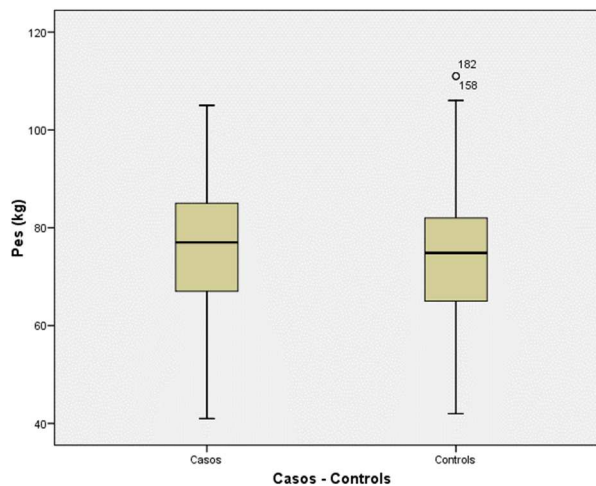


Figura 11 Diagrames de caixa de distribució de freqüències de l'estatura en casos i controls

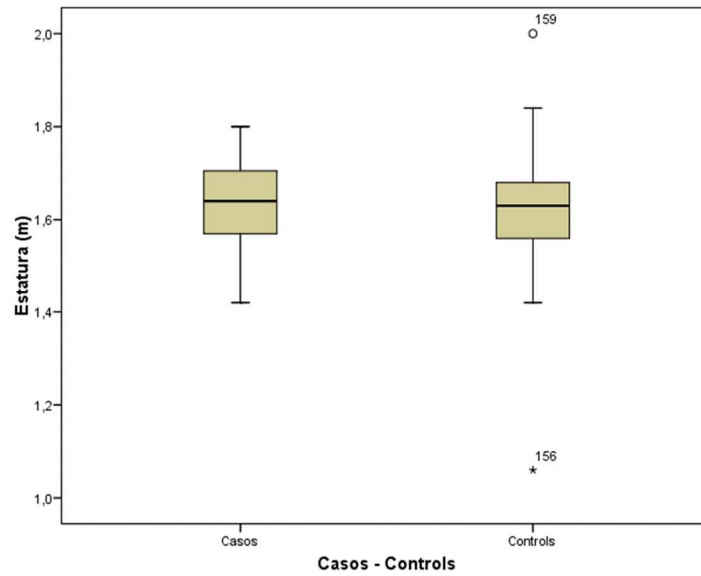


Figura 12 Diagrames de caixa de distribució de freqüències de l'IMC en casos i controls

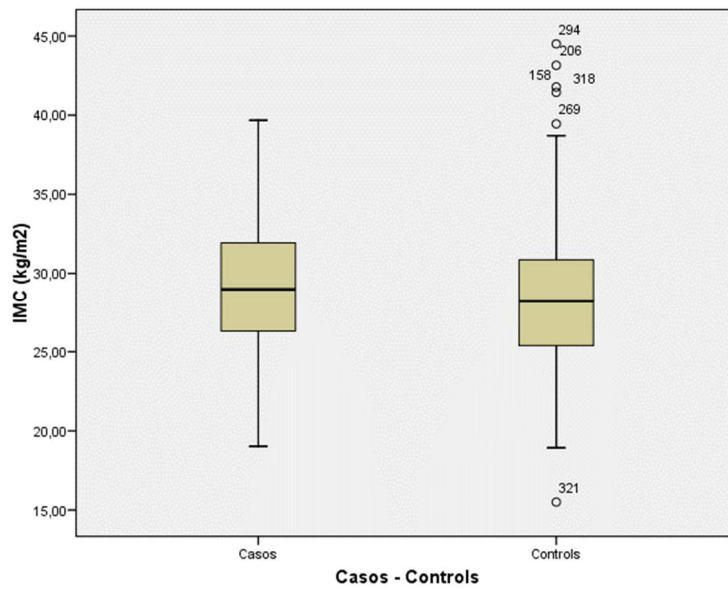


Figura 13 Diagrames de caixa de distribució de freqüències del perímetre abdominal en casos i controls

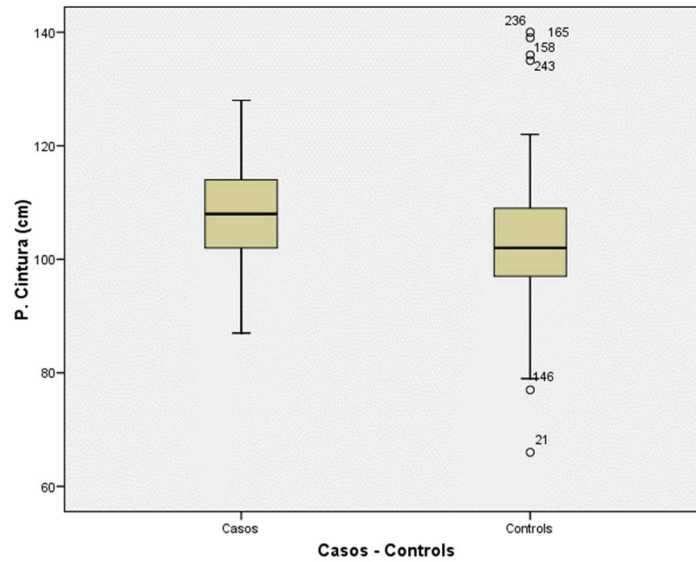


Figura 14 Diagrames de caixa de distribució de freqüències de la tensió arterial sistòlica en casos i controls

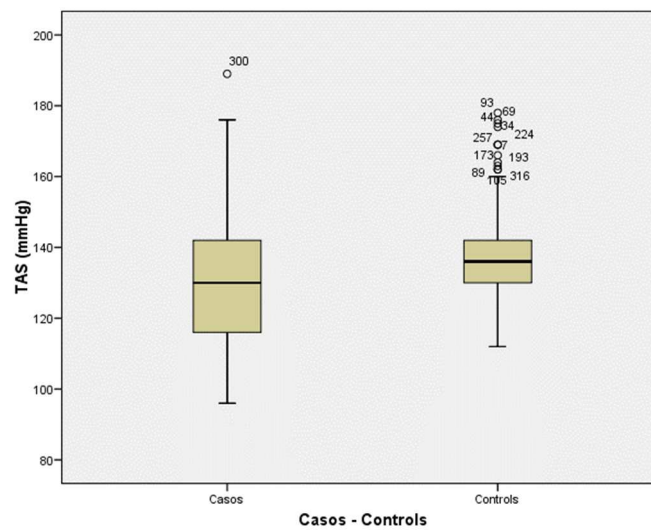


Figura 15 Diagrames de caixa de distribució de freqüències de la tensió arterial diastòlica en casos i controls

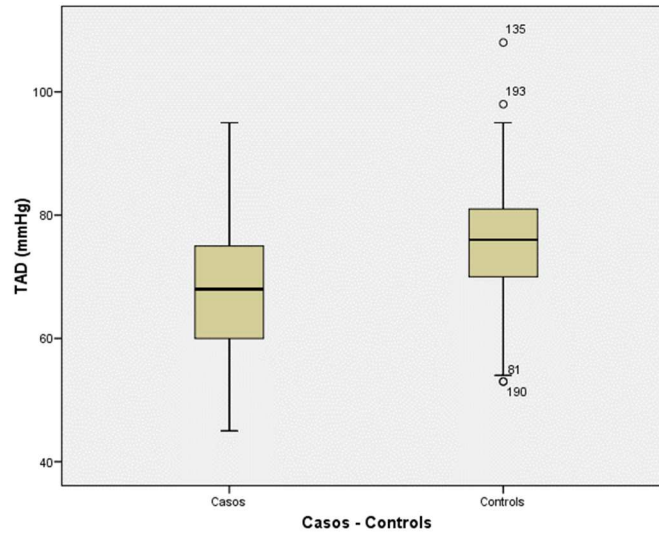
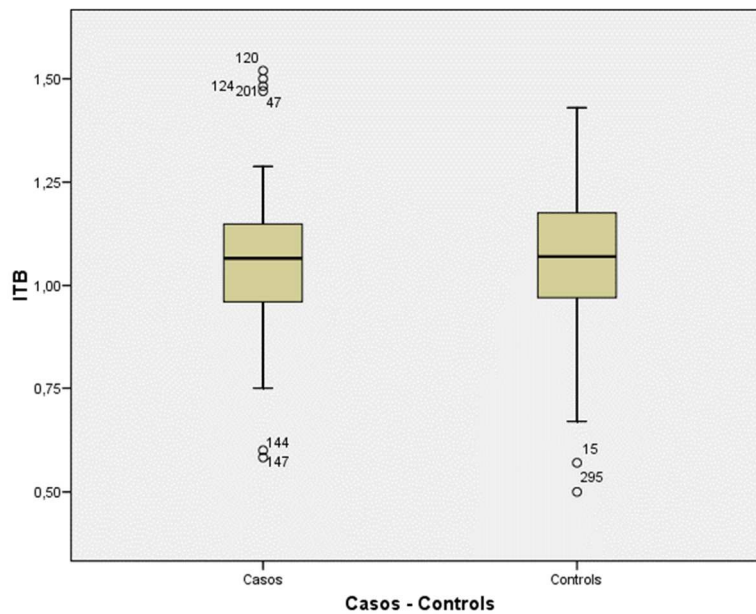


Figura 16 Diagrames de caixa de distribució de freqüències de l'ITB en casos i controls



Taula 23 Anàlisi bivariada de variables analítiques (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
Colesterol total (mg/dl)	<i>mitjana ± DT</i>	101	174,2 ± 42,1	205	189,7 ± 33,1	306	184,6 ± 37	0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	<i>mitjana ± DT</i>	96	101 ± 35,1	197	111,9 ± 29,4	293	108,3 ± 31,7	0,003
Colesterol HDL (mg/dl)	<i>mitjana ± DT</i>	97	51,1 ± 17	198	54,9 ± 13,9	295	53,7 ± 15,1	0,004
Creatinina	<i>mitjana ± DT</i>	102	1,1 ± 0,4	206	1 ± 0,3	308	1 ± 0,3	0,014
Calci	<i>mitjana ± DT</i>	41	9,3 ± 0,4	85	11,1 ± 24,9	126	10,5 ± 20,4	0,207
Hemoglobina	<i>mitjana ± DT</i>	102	13 ± 1,8	196	14,4 ± 3,7	298	13,9 ± 3,2	<0,001
Hematòcrit	<i>mitjania ± DT</i>	102	39,9 ± 5,1	194	42,4 ± 5,3	296	41,5 ± 5,3	<0,001
Anèmia (Si)	<i>Freqüència (%)</i>	102	38 (37,3%)	196	26 (13,3%)	298	64 (21,5%)	<0,001

Figura 17 Gràfic de barres d'error. Variabilitat del colesterol total en casos i controls

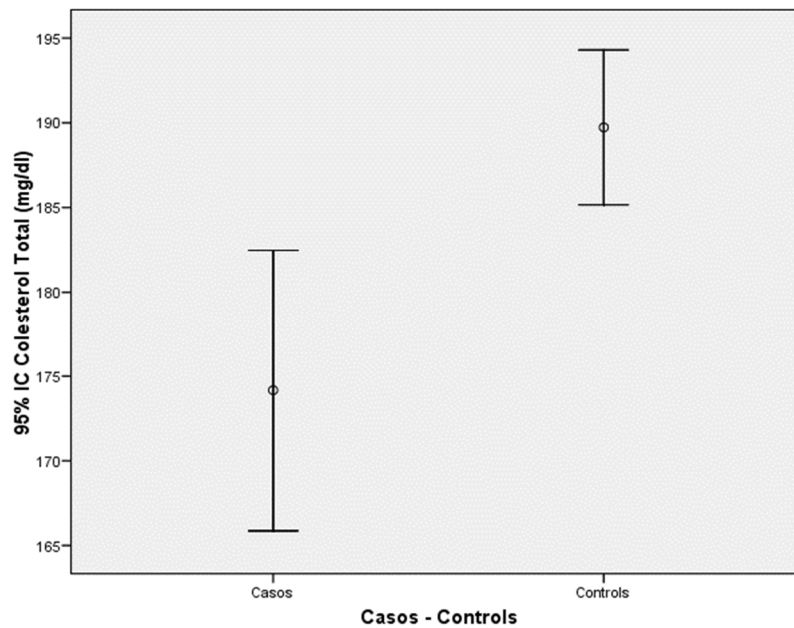


Figura 18 Gràfic de barres d'error. Variabilitat del colesterol LDL en casos i controls

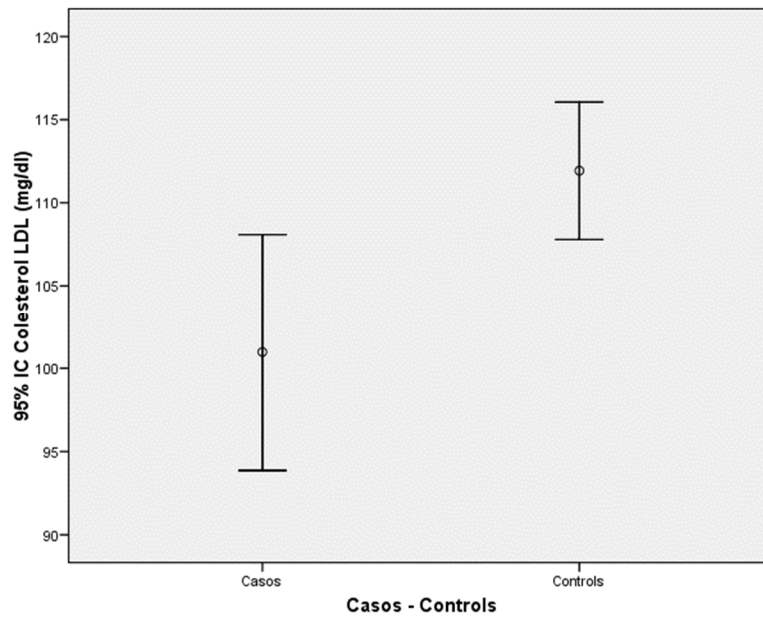


Figura 19 Gràfic de barres d'error. Variabilitat del colesterol HDL en casos i controls

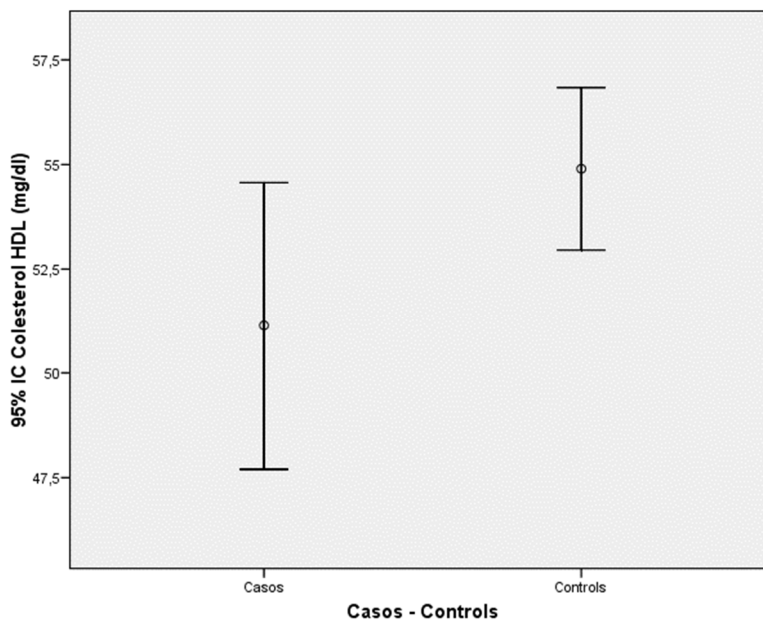


Figura 20 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de la creatinina en casos i controls

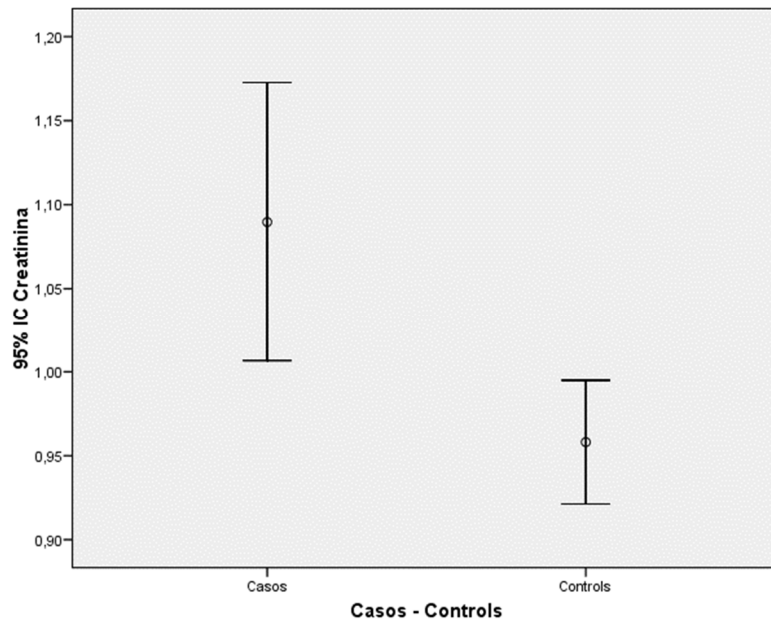


Figura 21 Gràfic de barres d'error. Variabilitat del calci en casos i controls

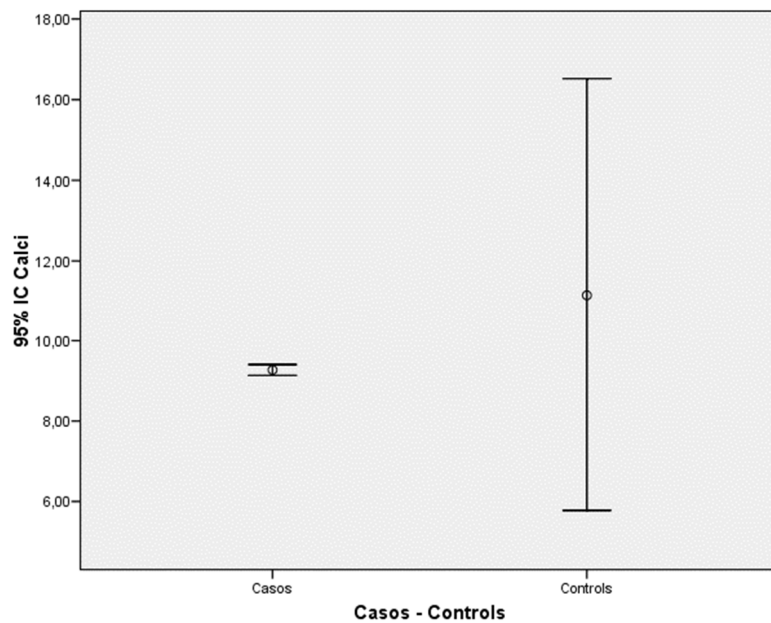


Figura 22 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de l'hemoglobina en casos i controls

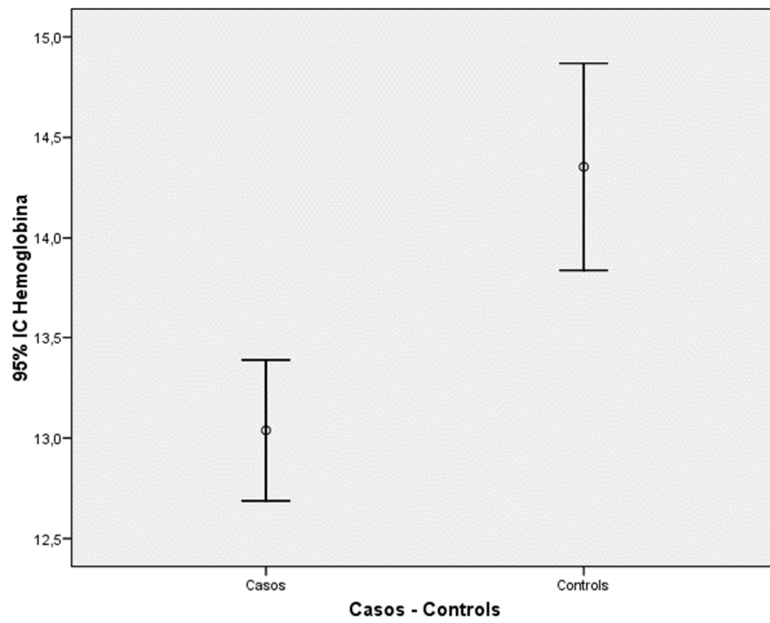
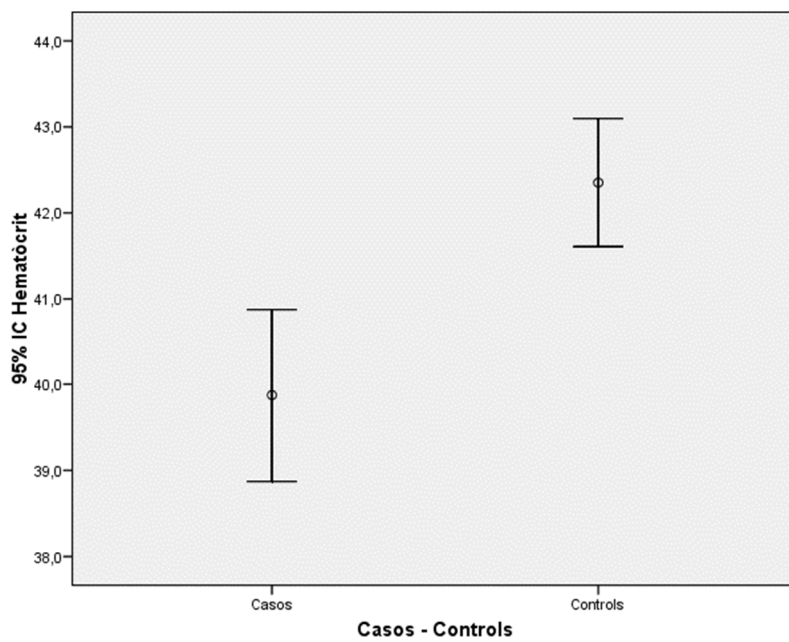


Figura 23 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de l'hematòcrit en casos i controls



Taula 24 Anàlisi bivariada dels factors de risc cardiovascular (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Consum de tabac	n (%)	102		209		311		0,070
No			63 (61,8%)		156 (74,6%)		219 (70,4%)	
Ex fumador			31 (30,4%)		38 (18,2%)		69 (22,2%)	
Fumador actual			8 (7,8%)		15 (7,2%)		23 (7,4%)	
Paquets any	mitjana ± DT	8	44,4 ± 50,3	12	54,3 ± 32,8	20	50,3 ± 39,7	0,238
Tabaquisme (actual o previ) (Sí)	n (%)	102	39 (38,2%)	209	53 (25,4%)	311	92 (29,6%)	0,020
Hipertensió (Sí)	n (%)	102	87 (85,3%)	209	147 (70,3%)	311	234 (75,2%)	0,004
Hipercolesterolèmia (Sí)	n (%)	102	73 (71,6%)	209	107 (51,2%)	311	180 (57,9%)	0,001
HDL baix (Sí)	n (%)	102	35 (34,3%)	209	40 (19,1%)	311	75 (24,1%)	0,003
Diabetis (Sí)	n (%)	101	34 (33,7%)	205	59 (28,8%)	306	93 (30,4%)	0,383
Obesitat (Sí)	n (%)	102	44 (43,1%)	209	71 (34%)	311	115 (37%)	0,116
Història familiar de cardiopatia isquèmica	n (%)	99		203		302		0,833
No			89 (89,9%)		186 (91,6%)		275 (91,1%)	
Dubtosa			2 (2%)		0 (0%)		2 (0,7%)	
Sí, documentada			8 (8,1%)		17 (8,4%)		25 (8,3%)	

Figura 24 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de la hipertensió en casos i controls

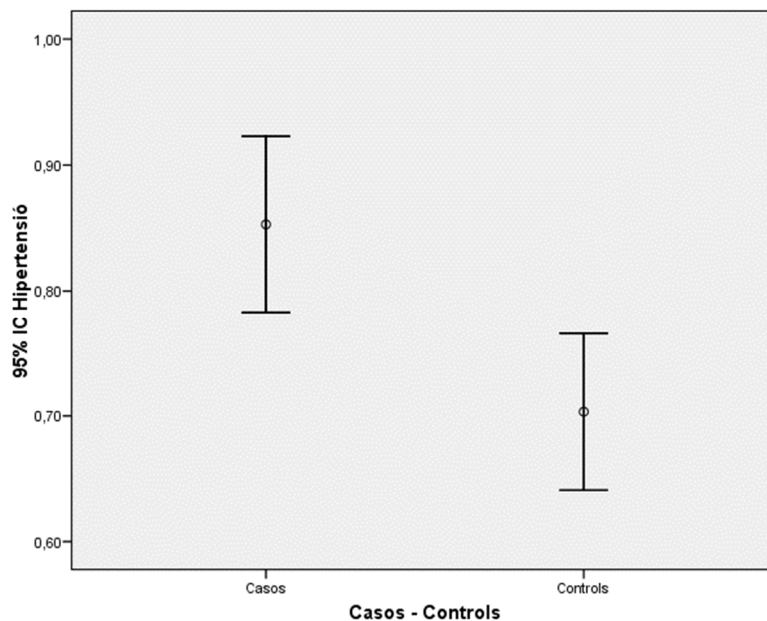


Figura 25 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de la hipercolesterolèmia en casos i controls

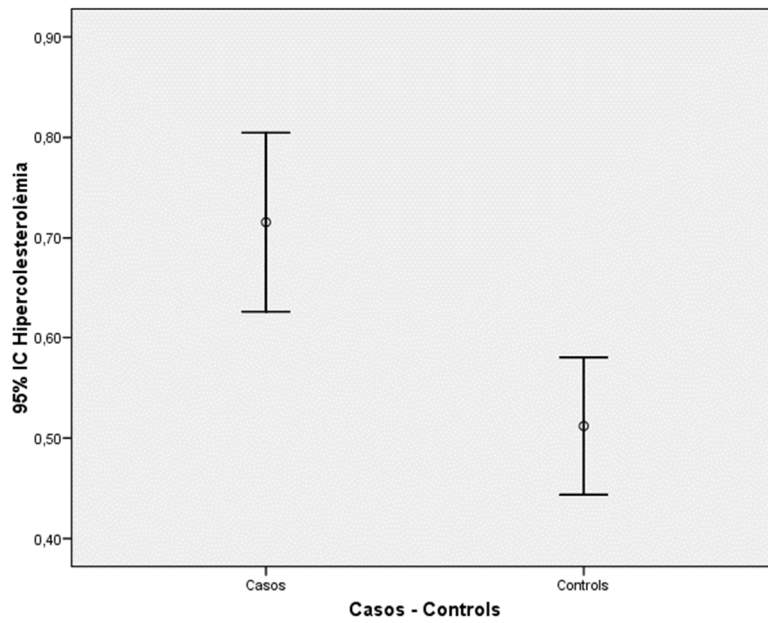


Figura 26 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de les xifres de colesterol HDL baix en casos i controls

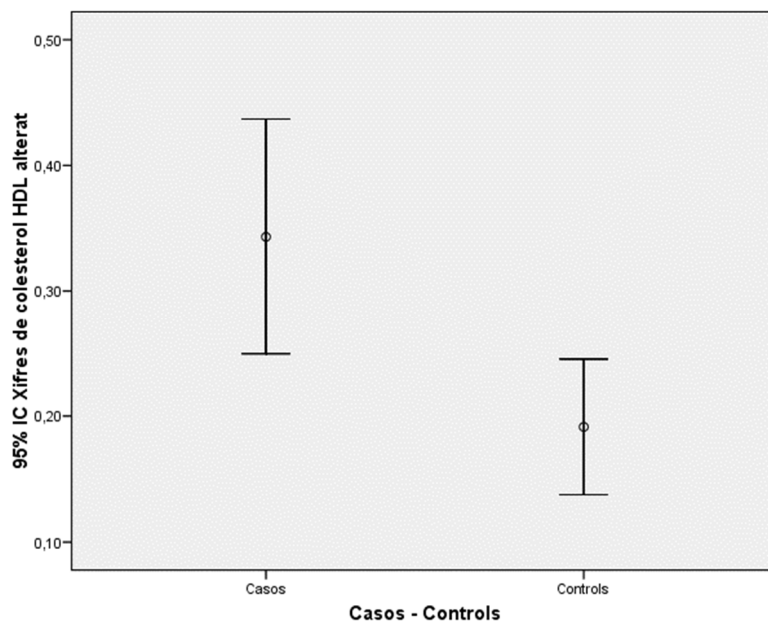


Figura 27 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de l'obesitat en casos i controls

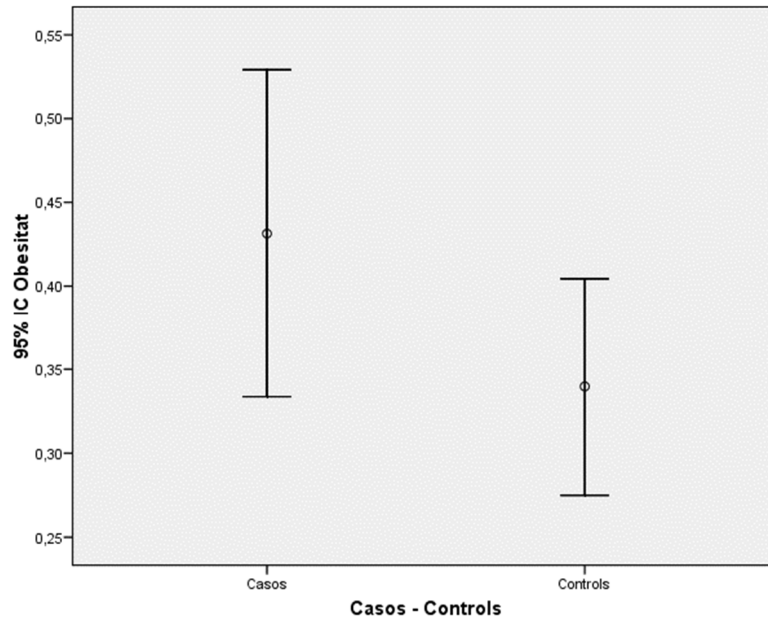
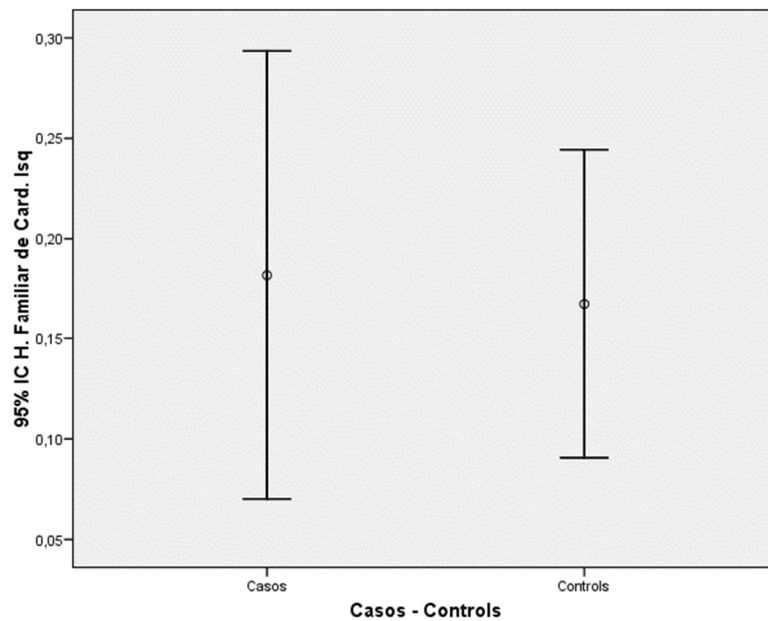


Figura 28 Gràfic de barres d'error. Variabilitat de la història familiar de cardiopatia isquèmica en casos i controls



Taula 25 Anàlisi bivariada dels tractaments farmacològics (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antidiabètics orals (Si)	n (%)	102	32 (31,4%)	221	39 (17,6%)	323	71 (22,%)	0,006
Insulina (Si)	n (%)	102	10 (9,8%)	221	10 (4,5%)	323	20 (6,2%)	0,067
IECA (Si)	n (%)	102	47 (46,1%)	221	81 (36,7%)	323	128 (39,6%)	0,107
ARA-II (Si)	n (%)	102	30 (29,4%)	221	39 (17,6%)	323	69 (22,2%)	0,016
Antagonistes del calci (Si)	n (%)	102	19 (18,6%)	221	37 (16,7%)	323	56 (18%)	0,677
Betabloquejants (Si)	n (%)	102	50 (49%)	221	48 (21,7%)	323	98 (31,5%)	<0,001
Antiarrítmics (Si)	n (%)	102	6 (5,9%)	221	0 (0%)	323	6 (1,9%)	<0,001
Digoxina (Si)	n (%)	102	4 (3,9%)	221	4 (1,8%)	323	8 (2,6%)	0,256
Diürètics (Si)	n (%)	102	65 (63,7%)	221	68 (30,8%)	323	133 (42,8%)	<0,001
Estatines (Si)	n (%)	102	57 (55,9%)	221	77 (34,8%)	323	134 (43,1%)	<0,001
Broncodilatadors (Si)	n (%)	102	22 (21,6%)	221	31 (14%)	323	53 (17%)	0,089
Antibiòtics sistèmics (Si)	n (%)	102	0 (0%)	221	2 (0,9%)	323	2 (0,6%)	0,335
Corticoides sistèmics (Si)	n (%)	102	2 (2%)	221	4 (1,8%)	323	6 (1,9%)	0,926
Clopidogrel (Si)	n (%)	102	7 (6,9%)	221	3 (1,4%)	323	10 (3,2%)	0,008
Altres antiplaquetaris (Si)	n (%)	102	31 (30,4%)	221	48 (21,7%)	323	79 (25,4%)	0,092
Anticoagulants (Si)	n (%)	102	31 (30,4%)	221	15 (6,8%)	323	46 (14,8%)	<0,001
Nitrats orals (Si)	n (%)	102	12 (11,8%)	221	3 (1,4%)	323	15 (4,8%)	<0,001
Heparina (Si)	n (%)	102	0 (0%)	221	1 (0,5%)	323	1 (0,3%)	0,496
Nitroglicerina ev (Si)	n (%)	102	0 (0%)	221	6 (2,7%)	323	6 (1,9%)	0,093
Fàrmacs Neurològics (Si)	n (%)	102	5 (4,9%)	221	22 (10%)	323	27 (8,7%)	0,250
Cap tractament (Si)	n (%)	102	4 (3,9%)	221	16 (7,2%)	323	20 (6,4%)	0,208
Altres tractaments (Si)	n (%)	102	76 (74,5%)	221	93 (42,1%)	323	169 (54,3%)	<0,001

Taula 26 Anàlisi bivariada de la farmacoteràpia per grups farmacològics (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antidiabètics (Si)	n (%)	102	33 (32,4%)	221	43 (19,5%)	323	76 (23,5%)	0,011
Antihipertensius (Si)	n (%)	102	90 (88,2%)	221	139 (62,9%)	323	229 (70,9%)	<0,001
Antiarrítmics (Si)	n (%)	102	10 (9,8%)	221	4 (1,8%)	323	14 (4,3%)	0,001
Antiagregants (Si)	n (%)	102	37 (36,3%)	221	50 (22,6%)	323	87 (26,9%)	0,010
Anticoagulants (Si)	n (%)	102	31 (30,4%)	221	16 (7,2%)	323	47 (14,6%)	<0,001
Nitrats (Si)	n (%)	102	12 (11,8%)	221	9 (4,1%)	323	21 (6,5%)	0,009

Taula 27 Anàlisi bivariada de variables d'història cardiològica prèvia (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Edema agut de pulmó o insuficiència cardíaca congestiva	n (%)	102		195		297		0,016
Cap			94 (92,2%)		191 (97,9%)		285 (96%)	
1			5 (4,9%)		3 (1,5%)		8 (2,7%)	
2 o més			3 (2,9%)		1 (0,5%)		4 (1,3%)	
IAM	n (%)	102		197		299		<0,001
Cap			88 (86,3%)		190 (96,4%)		278 (93%)	
1			10 (9,8%)		7 (3,6%)		17 (5,7%)	
2 o més			4 (3,9%)		0 (0%)		4 (1,3%)	
Intervencionisme Cardiològic previ	n (%)	102		210		312		<0,001
No			84 (82,35%)		208 (99,05%)		292 (93,59%)	
Sí, en un ingrés previ			18 (17,65%)		2 (0,95%)		20 (6,41%)	

Taula 28 Anàlisi bivariada dels antecedents patològics o comorbiditats (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Antecedents insuficiència renal crònica (IRC) (Si)	n (%)	102	29 (28,4%)	210	17 (8,1%)	312	46 (14,7%)	<0,001
Antecedents patològics respiratoris	n (%)	102		210		312		0,049
No			71 (69,6%)		169 (80,5%)		240 (76,9%)	
MPOC			19 (18,6%)		25 (11,9%)		44 (14,1%)	
Altres			12 (11,8%)		16 (7,6%)		28 (9%)	
Antecedents neurològics		102		210		312		0,002
No			90 (88,2%)		179 (85,2%)		269 (86,2%)	
AIT			2 (2%)		4 (1,9%)		6 (1,9%)	
AVC			9 (8,8%)		5 (2,4%)		14 (4,5%)	
Altres			1 (1%)		22 (10,5%)		23 (7,4%)	
Antecedents arteriopatía carotídia (estenosi carotídia) (Si)	n (%)	102	6 (5,9%)	210	1 (0,5%)	312	7 (2,2%)	0,002
Antecedents arteriopatía perifèrica (Si)	n (%)	102	3 (2,9%)	210	9 (4,3%)	312	12 (3,8%)	0,562
Antecedents patològics endocrins (S)	n (%)	102	7 (6,9%)	210	24 (11,4%)	312	31 (9,9%)	0,206
Antecedents digestius (Si)	n (%)	102	18 (17,6%)	210	27 (12,9%)	312	45 (14,4%)	0,259
Mobilitat reduïda (Si)	n (%)	102	4 (3,9%)	210	26 (12,4%)	312	30 (9,6%)	0,017
Antecedents neoplàsia (Si)	n (%)	102	13 (12,7%)	210	31 (14,8%)	312	44 (14,1%)	0,631

Taula 29 Anàlisi bivariada de la situació clínica cardiològica (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Ritme cardíac	n (%)	102		200		302		<0,001
Sinusal			71 (69,6%)		180 (90%)		251 (83,1%)	
Fibril·lació /Flutter			28 (27,5%)		19 (9,5%)		47 (15,6%)	
Marcapàs			2 (2%)		0 (0%)		2 (0,7%)	
Angina	n (%)	102		216		318		0,325
CCS1			75 (73,5%)		180 (83,3%)		255 (80,2%)	
CCS2			20 (19,6%)		19 (8,8%)		39 (12,3%)	
CCS3			7 (6,9%)		14 (6,5%)		21 (6,6%)	
CCS4			0 (0%)		3 (1,4%)		3 (0,9%)	
Angina agrupada	n (%)	102		216		318		0,050
CSS 1			75 (73,5%)		180 (83,3%)		255 (80,2%)	
CSS 2-4			27 (26,5%)		36 (16,7%)		63 (19,8%)	
NYHA	n (%)	102		216		318		<0,001
1			11 (10,8%)		174 (80,6%)		185 (58,2%)	
2			51 (50%)		25 (11,6%)		76 (23,9%)	
3			39 (38,2%)		15 (6,9%)		54 (17%)	
4			1 (1%)		2 (0,9%)		3 (0,9%)	
NYHA (III-IV) (Sí)	n (%)	102	40 (39,2%)	220	17 (7,7%)	322	57 (17,7%)	<0,001

Figura 29 Diagrama de barres. Freqüència relativa (percentatge) d'angina categoritzada segons la classificació CCS en casos i controls

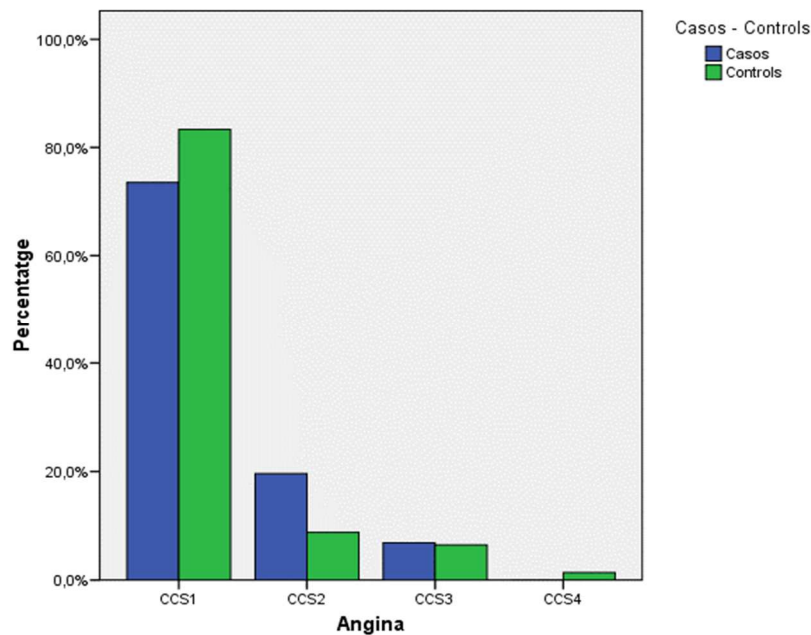
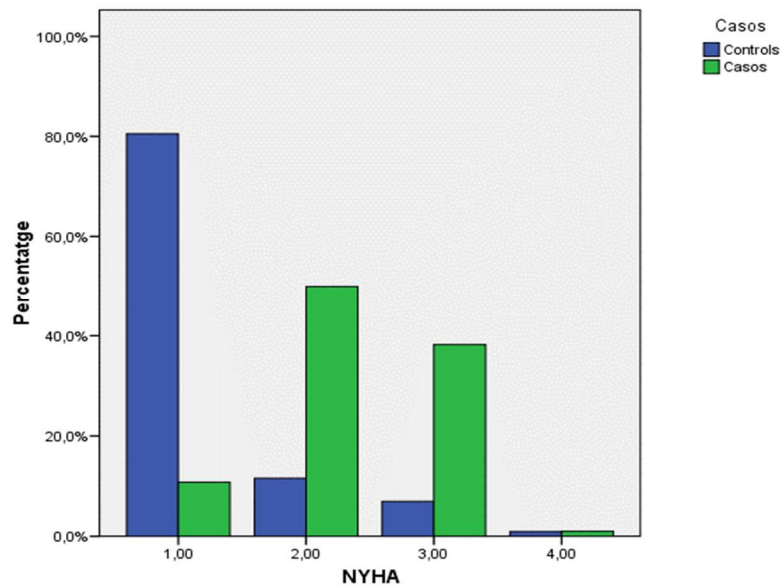


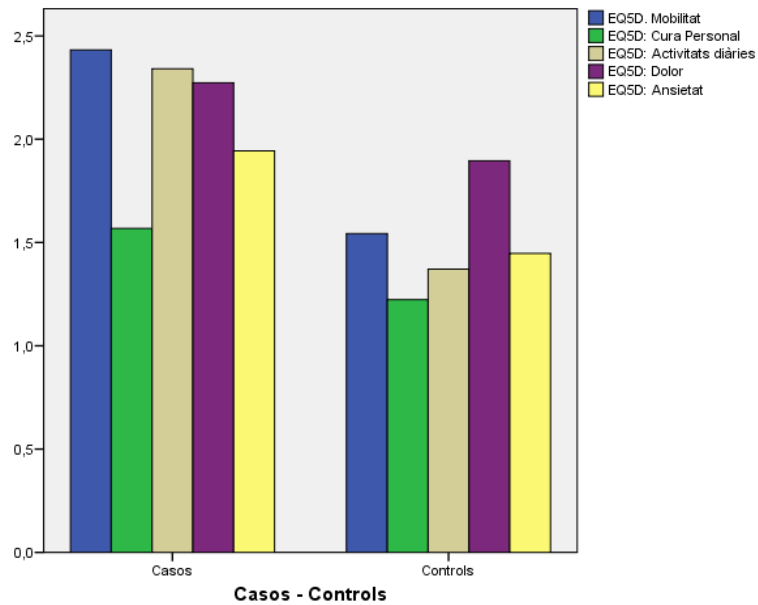
Figura 30 Diagrama de barres. Freqüència relativa (percentatge) de classe funcional categoritzada segons la NYHA en casos i controls



Taula 30 Anàlisi bivariada dels ítems del qüestionari EuroQol 5D-5L (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
EQ-5D (ítem 1): mobilitat	mitjana ± DT	89	2,4 ± 1	210	1,5 ± 0,9	299	1,8 ± 1	<0,001
EQ-5D (ítem 2): Cura personal	mitjana ± DT	88	1,6 ± 0,9	210	1,2 ± 0,7	298	1,3 ± 0,8	<0,001
EQ-5D (ítem 3): Activitats	mitjana ± DT	89	2,3 ± 1,1	210	1,4 ± 0,9	299	1,7 ± 1	<0,001
EQ-5D (ítem 4): Dolor	mitjana ± DT	89	2,3 ± 1,1	210	1,9 ± 0,9	299	2 ± 1	0,003
EQ-5D (ítem 5): Ansietat	mitjana ± DT	89	2 ± 1	210	1,4 ± 0,8	299	1,6 ± 0,9	<0,001
EQ-5D: Puntuació de salut (EVA)	mitjana ± DT	89	55,8 ± 17,6	211	67,9 ± 22,6	300	64,3 ± 21,9	<0,001

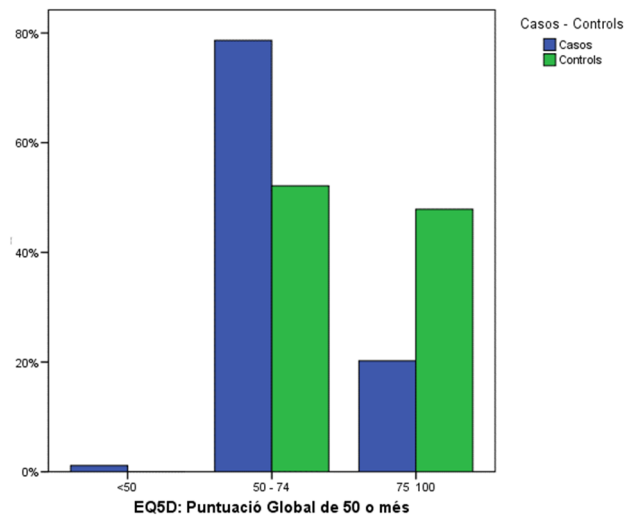
Figura 31 Diagrama de barres. Valor de la mitjana de cadascun dels ítems de l'EuroQol 5D-5L en casos i controls



Taula 31 Anàlisi bivariada de la escala visual analògica (EVA) de l'EuroQol 5D-5L categoritzada (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
EQ5D: Puntuació global salut (EVA)	n (%)	89		211		300		<0,001
<50			1 (1,1%)		0 (0%)		1 (0,3%)	
50 – 74			70 (78,7%)		110 (52,1%)		180 (60%)	
75 100			18 (20,2%)		101 (47,9%)		119 (39,7%)	

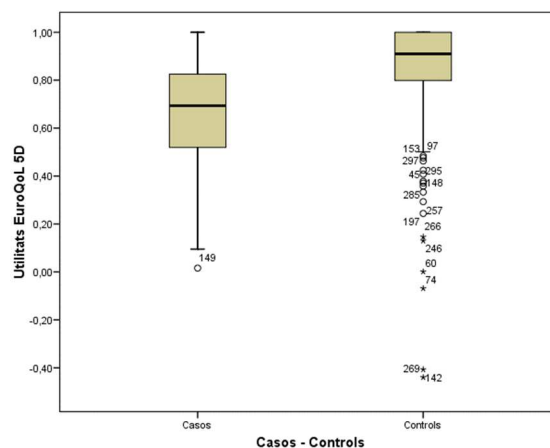
Figura 32 Diagrama de barres. Freqüència relativa (percentatge) de les diferents categories de l'escala visual analògica o puntuació global de salut en casos i controls



Taula 32 Anàlisi bivariada de les utilitats o índex de l'EuroQol 5D-5L (casos versus controls)

		Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
		N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
Utilitats EuroQoL 5D	mitjana ± DT	88	0,7 ± 0,2	210	0,8 ± 0,2	298	0,8 ± 0,2	<0,001
	mediana [RIC]		0,7 [0,5 - 0,8]		0,9 [0,8 - 1]		0,9 [0,7 - 0,9]	

Figura 33 Diagrames de caixa de la distribució de les utilitats de l'EuroQol 5D-5L en casos i controls



Taula 33 Anàlisi bivariada dels valors dels diferents ítems del qüestionari SF-12 (casos versus controls)

	Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
GH01	89	3,8 ± 0,7	211	3 ± 0,9	300	3,2 ± 0,9	<0,001
PF02	89	1,5 ± 0,7	210	2,3 ± 0,8	299	2,1 ± 0,9	<0,001
PF04	88	1,3 ± 0,6	210	2,2 ± 0,8	298	1,9 ± 0,9	<0,001
RP02	89	1,3 ± 0,4	211	1,7 ± 0,5	300	1,6 ± 0,5	<0,001
RP03	89	1,2 ± 0,4	209	1,7 ± 0,4	298	1,6 ± 0,5	<0,001
RE02	88	1,6 ± 0,5	208	1,9 ± 0,4	296	1,8 ± 0,4	<0,001
RE03	88	1,6 ± 0,5	207	1,9 ± 0,3	295	1,8 ± 0,4	<0,001
BP02	88	2,9 ± 1,4	210	2 ± 1,2	298	2,3 ± 1,3	<0,001
MH03	88	3,4 ± 1,5	211	2,2 ± 1,3	299	2,6 ± 1,5	<0,001
VT02	87	4,2 ± 1,6	210	2,8 ± 1,6	297	3,2 ± 1,7	<0,001
MH04	88	4,3 ± 1,5	211	4,9 ± 1,3	299	4,7 ± 1,4	<0,001
SF02	88	3,5 ± 1,2	211	4,6 ± 0,9	299	4,3 ± 1,1	<0,001

- (GH1) 1. En general, diríeu que la vostra salut és...1 (exc), 2 (molt bona), 3 (bona), 4 (regular), 5 (dolenta)
- (PF02) 2. La vostra salut actual, us limita per fer esforços moderats, com ara moure una taula?
passar l'aspiradora, jugar a bitlles ocaminar més d'una hora? 1 (si, molt), 2 (si, una mica), 3 (no)
- (PF04) 3 La vostra salut actual, us limita per Pujar uns quants pisos per l'escala?
- (RP2) 4. Durant les darreres 4 setmanes, heu fet menys del que haguéssiu volgut fer, a causa de la vostra salut física?
- (RP3) 5. . Durant les darreres 4 setmanes, Heu hagut de deixar de fer algunes tasques de la feina o de les activitats quotidianes, a causa de la vostra salut física?
- (RE2) 6. Durant les darreres 4 setmanes, Heu fet menys del que haguéssiu volgut fer, per algun problema emocional (com ara estar trist, deprimid o nerviós)?
- (RE3) 7. Durant les darreres 4 setmanes, no heu fet la feina o les activitats quotidianes tan **curosament** com acostumàveu, per algun problema emocional (com ara estar trist, deprimid o nerviós)?
- (BP2) 8. Durant les darreres 4 setmanes, fins a quin punt el dolor us ha dificultat la feina habitual (inclosa la feina fora de casa i les tasques domèstiques)?
- (MH3) 9. Durant les darreres 4 setmanes, quant temps es va sentir calmat i tranquil?
- (VT2) 10. Durant les darreres 4 setmanes, quant de temps heu tingut molta energia?
- (MH4) 11. Durant les darreres 4 setmanes, quant de temps us heu sentit desanimat i trist?
- (SF2) 12. Durant les darreres 4 setmanes, , amb quina freqüència la vostra salut física o els vostres problemes emocionals us han dificultat les activitats socials (com ara visitar els amics o familiars)?

Taula 34 Anàlisi bivariada dels valors de les dimensions i els components sumaris del qüestionari SF-12 (casos versus controls)

Dimensions i components sumàries	Casos (n=102)		Controls (n=221)		Total (n=323)		p
	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	N	mitjana ± DT	
Funció física	89	31,9 ± 9,2	211	45,5 ± 11,9	300	41,4 ± 12,7	<0,001
Rol físic (limitació)	89	25,7 ± 3,6	211	29,5 ± 3,7	300	28,4 ± 4,1	<0,001
Dolor corporal	88	40,5 ± 12,4	210	48,8 ± 11	298	46,3 ± 12	<0,001
Salut general (escala)	89	36,8 ± 8,5	211	46,4 ± 9,7	300	43,5 ± 10,3	<0,001
Vitalitat	63	44,1 ± 12,8	199	53,1 ± 13,8	262	50,9 ± 14,1	<0,001
Funció social	88	43,7 ± 10,9	211	53,5 ± 8,1	299	50,6 ± 10	<0,001
Rol Emocional (limitació)	88	21,4 ± 4,7	208	23,8 ± 3,2	296	23,1 ± 3,9	<0,001
Salut mental (escala)	83	45 ± 12	207	53,4 ± 10,8	290	51 ± 11,8	<0,001
Component sumari física	87	34 ± 7,9	209	43,9 ± 9,8	296	41 ± 10,3	<0,001
Component sumari mental	83	39,9 ± 9,1	206	45,7 ± 7,6	289	44,1 ± 8,5	<0,001

Taula 35 Anàlisi bivariada i model de regressió logística de factors de risc cardiovasculars (magnitud d'associacions amb l'estenosi aòrtica greu)

	ORc (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p
Edat	1,06 (1,02 – 1,11)	0,004	1,08 (1,03 – 1,13)	<0,001
Sexe (femení)	0,87 (0,54 – 1,40)	0,564		
Obesitat	1,35 (0,69 – 2,67)	0,381		
Obesitat central	2,43 (1,11 – 5,34)	0,027		
Hipertensió	2,45 (1,31- 4,56)	0,005	2,41 (1,23 – 4,72)	0,010
Tabaquisme	1,82 (1,10 – 3,02)	0,020	2,60 (1,48 – 4,58)	<0,001
Hipercolesterolèmia	2,40 (1,44 – 3,99)	0,001	2,67 (1,54 – 4,64)	<0,001
Xifres de HDL baixes	2,21 (1,29 – 3,77)	0,004	2,20 (1,25 – 3,88)	0,007
Diabetis	1,26 (0,75 – 2,09)	0,880		

ORc, odds ratio crua; IC, interval de confiança

ORa, odd ratio ajustada

Taula 36 Anàlisi bivariada i model de regressió logística de comorbiditats (magnitud d'associacions amb l'estenosi aòrtica greu)

	ORc (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p
Edat	1,06 (1,02 – 1,11)	0,004	1,04 (0,99 – 1,08)	0.143
Sexe (femení)	0,87 (0,54 – 1,40)	0,564		
MPOC	1,69 (0,88 – 3,20)	0,112		
AVC	3,97 (1,29 – 12,16)	0,016	4,14 (1,20 – 14,2)	0.024
Estenosi carotídia	13,06 (1,55 – 110)	0,018	14,5 (1,61 – 129)	0.017
Nefropatia (IRC)	5,05 (2,60 – 9,82)	<0,001	3,78 (1,88 – 7,59)	<0.001
Patologia endocrina	0,57 (0,24 – 1,37)	0,211		
Hemoglobina	0,74 (0,63 – 0,85)	<0,001	0,76 (0,65 – 0,90)	<0.001
Hematòcrit	0,91 (0,87 – 0,96)	<0,001		

ORc, odds ratio crua; IC, interval de confiança

ORa, odd ratio ajustada

Taula 37 Magnitud d'associació dels diferents ítems, EVA i utilitats de l'EuroQol 5D-5L amb l'estenosi aòrtica greu (anàlisi bivariada)

Euro QoL 5D-5L	ORc	IC95%	p
EQ-5D (ítem 1): Mobilitat	2,37	(1,83 - 3,08)	<0,001
EQ-5D (ítem 2): Cura personal	1,62	(1,21 - 2,19)	0,001
EQ-5D (ítem 3):: Activitats	2,53	(1,93 - 3,33)	<0,001
EQ-5D (ítem 4): Dolor	1,48	(1,16 - 1,88)	0,002
EQ-5D (ítem 5): Ansietat	1,77	(1,36 - 2,32)	<0,001
EQ-5D: Escala EVA	0,97	(0,96 - 0,99)	<0,001
EQ-5D: Utilitats	0,06	(0,02 - 0,18)	<0,001

ORc, odds ratio crua; IC, interval de confiança

Taula 38 Magnitud d'associació dels ítems i sumatòries del SF-12 amb l'estenosi aòrtica greu (anàlisi bivariada)

SF-12 ítems*	ORc	IC95%	p
GH01	3,39	(2,31 - 4,99)	<0,001
PF02	0,27	(0,19 - 0,39)	<0,001
PF04	0,22	(0,15 - 0,34)	<0,001
RP02	0,16	(0,09 - 0,28)	<0,001
RP03	0,13	(0,07 - 0,22)	<0,001
RE02	0,31	(0,17 - 0,55)	<0,001
RE03	0,21	(0,11 - 0,39)	<0,001
BP02	1,66	(1,37 - 2,01)	<0,001
MH03	1,76	(1,46 - 2,11)	<0,001
VT02	1,71	(1,45 - 2,03)	<0,001
MH04	0,71	(0,59 - 0,85)	<0,001
SF02	0,42	(0,33 - 0,54)	<0,001
PCS	0,90	(0,87 - 0,93)	<0,001
MCS	0,92	(0,89 - 0,95)	<0,001

ORc, odds ratio crua; IC, interval de confiança

* veure llegenda dels ítems en la taula 33

Taula 39 Magnitud d'associació de les dimensions del SF-12 amb l'estenosi aòrtica greu (anàlisi bivariada)

SF12: Dimensions	ORc	IC95%	p
Funció Física	0,90	(0,88 - 0,93)	<0,001
Rol Físic	0,78	(0,73 - 0,84)	<0,001
Dolor Corporal	0,95	(0,93 - 0,97)	<0,001
Salut General	0,90	(0,87 - 0,93)	<0,001
Vitalitat	0,95	(0,93 - 0,97)	<0,001
Funció Social	0,91	(0,88 - 0,93)	<0,001
Rol Emocional	0,86	(0,81 - 0,92)	<0,001
Salut Mental	0,94	(0,92 - 0,96)	<0,001

ORc, odds ratio crua; IC, interval de confiança

Figura 34 Corba ROC del model de regressió factors de risc cardiovasculars

ROC = 0.74 (0.68 – 0.80)

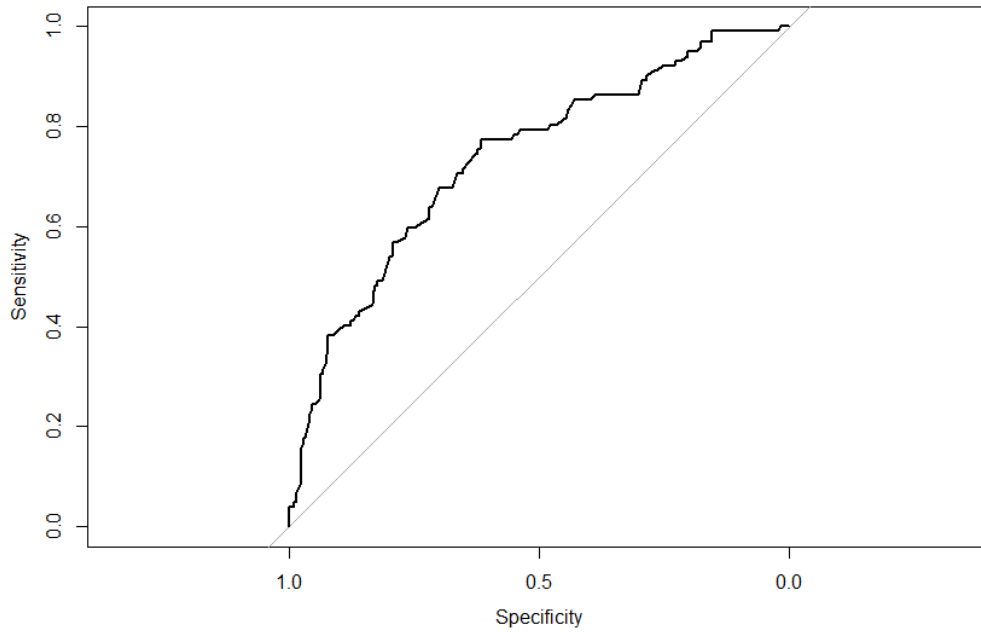
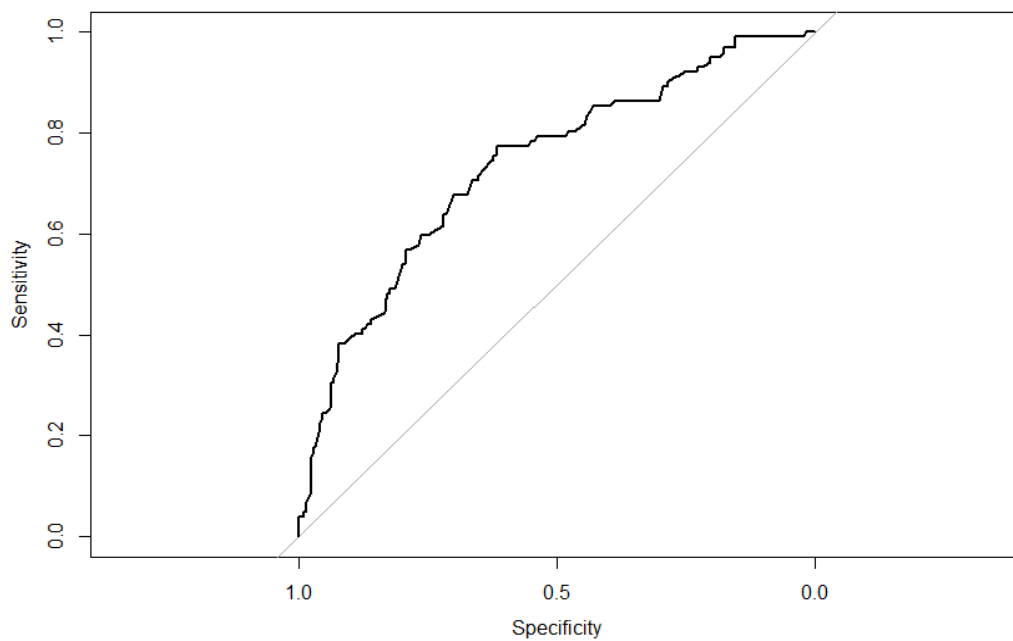


Figura 35 Corba ROC del model de regressió de comorbiditats

ROC = 0.74 (0.68 – 0.80)



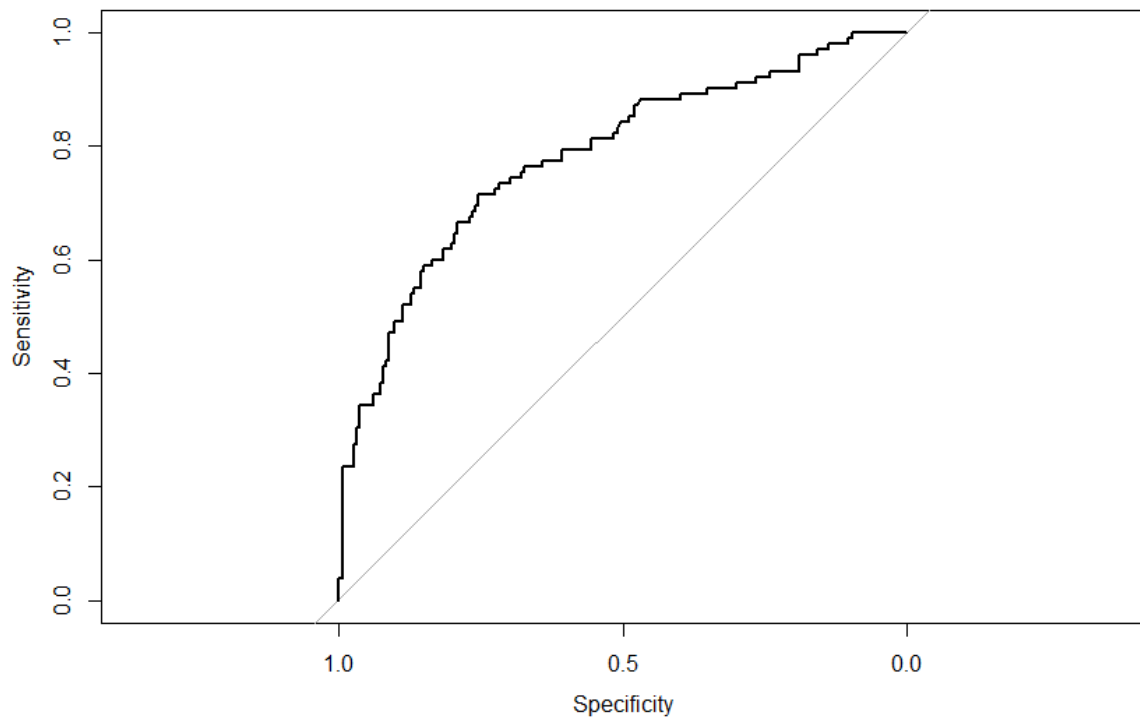
Taula 40 Model de regressió logística basal (factors de risc cardiovascular + comorbiditats)

	ORa (IC95%)	p
Edat	1.06 (1.01 – 1.11)	0.028
Hemoglobina	0.74 (0.62 – 0.87)	<0.001
Tabaquisme	2.43 (1.31 – 4.51)	0.005
Hipercolesterolèmia	2.84 (1.92 – 4.23)	0.001
Xifres d'HDL baixes	1.91 (1.03 – 3.56)	0.039
AVC	3.80 (1.08 – 13.4)	0.037
Estenosi Carotídia	10.1 (1.02 - 99)	0.048
Nefropatia (IRC)	3.53 (1.69 – 7.39)	0.001

ORa, odd ratio ajustada; IC, interval de confiança

Figura 36 Corba ROC del model de regressió basal

ROC = 0.78 (0.73 – 0.84)



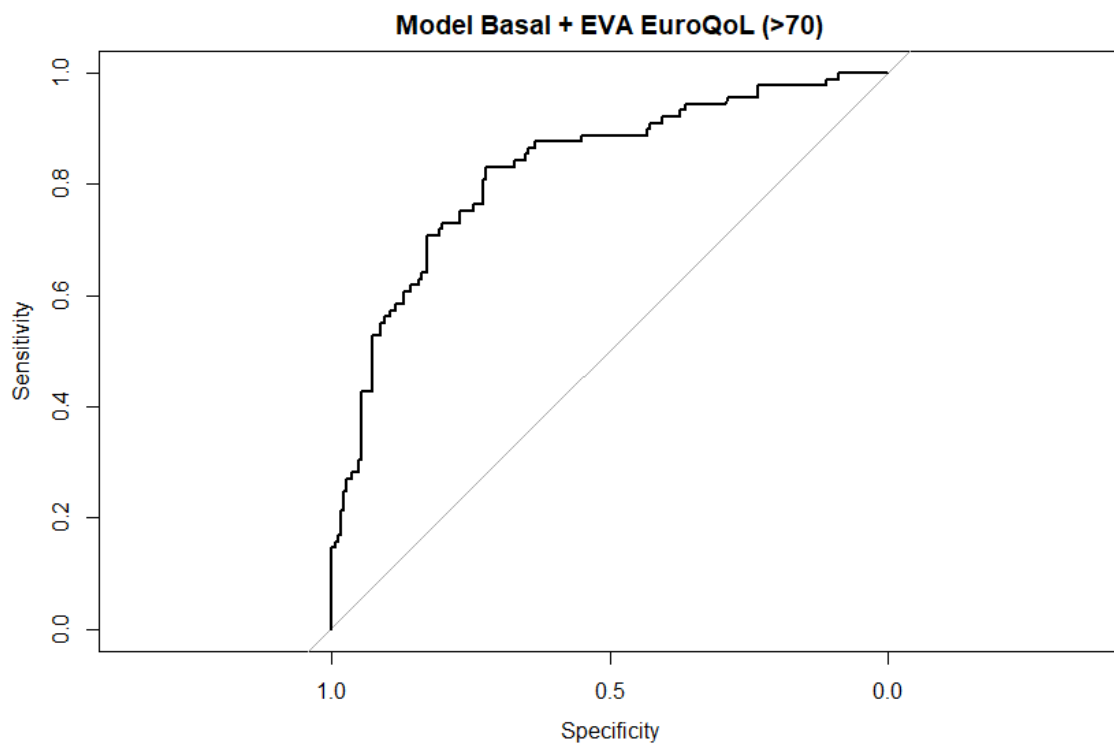
Taula 41 Model de regressió logística EuroQol 5D EVA >70 (model basal + valor d'EVA de l'EuroQol > 70)

	ORa (IC95%)*	p
Euro QoL 5D EVA > 70	0.21 (0.10 – 0.44)	<0.001

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, estenosi carotídia i IRC; IC, interval de confiança

Figura 37 Corba ROC del model de regressió EuroQol 5D EVA >70

ROC = 0.83 (0.77 – 0.88)



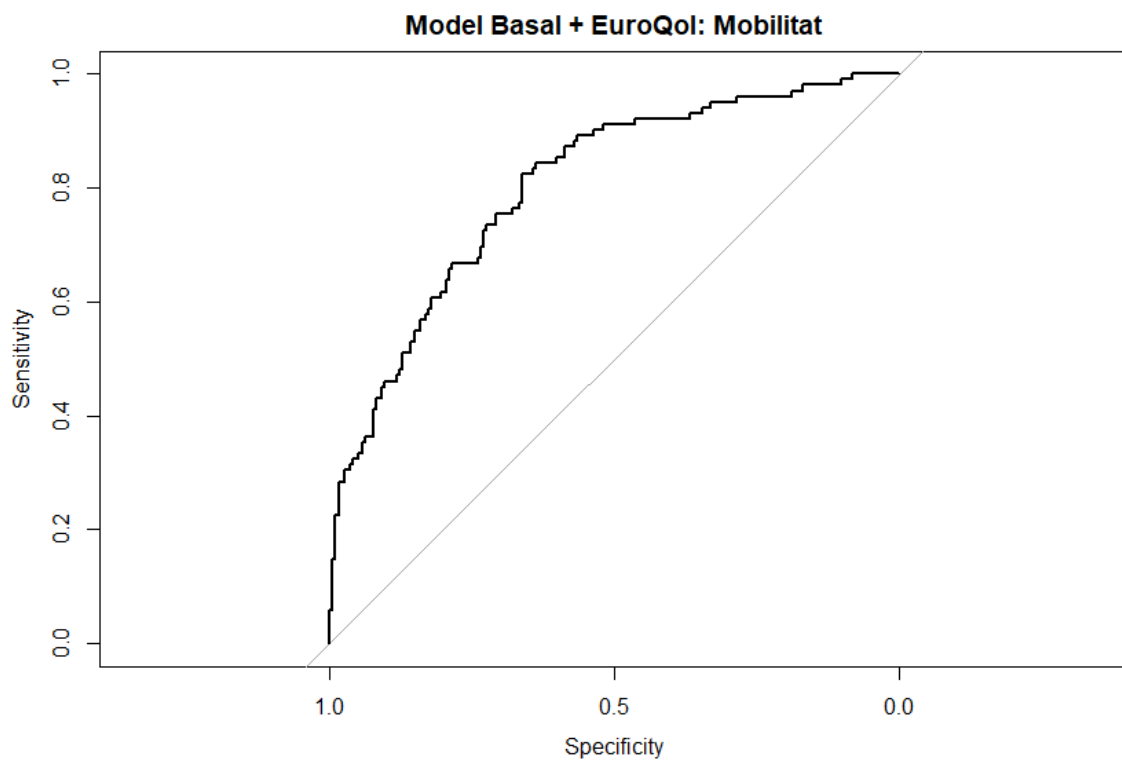
Taula 42 Model de regressió logística EuroQol 5D Mobilitat (Model basal + valor de l'ítem 1 de l'EuroQol 5D)

	ORa (IC95%)*	p
Euro QoL 5D Mobilitat (ítem 1)	1.49 (1.14 – 1.95)	0.003

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatía carotídia i nefropatia; IC, interval de confiança

Figura 38 Corba ROC del model de regressió EuroQol Mobilitat

ROC =0.80 (0.75 – 0.86)



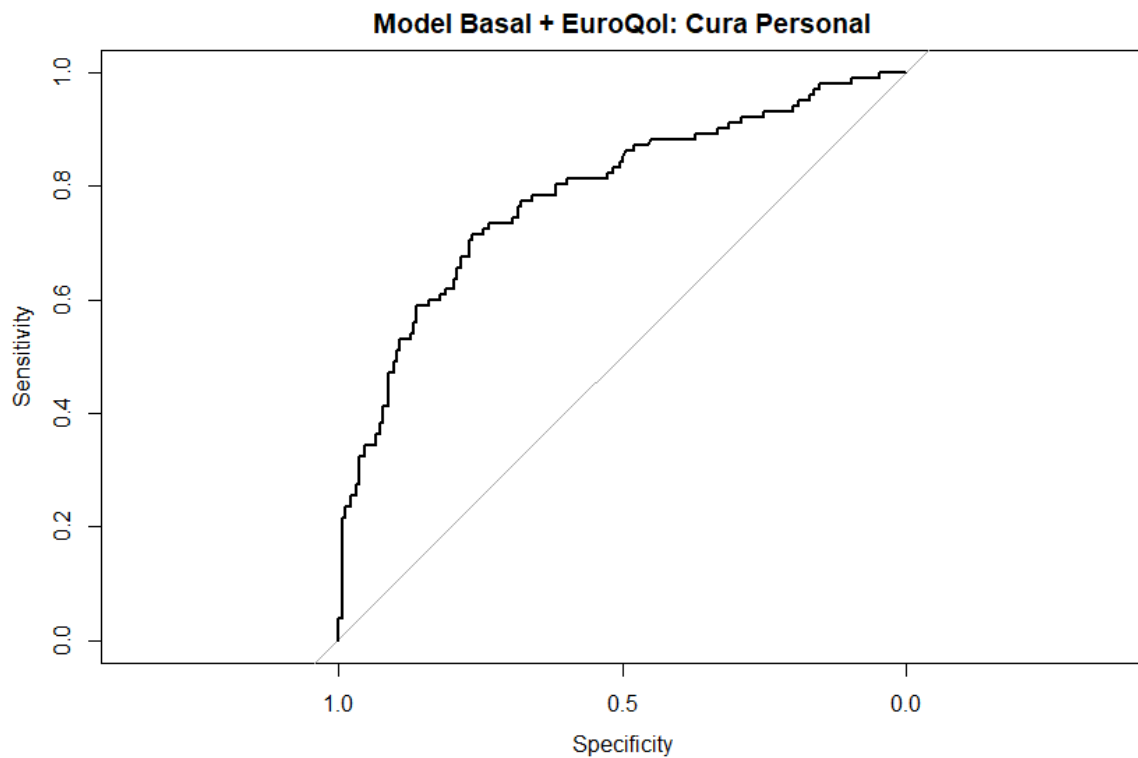
Taula 43 Model de regressió logística EuroQol 5D Cura personal (Model basal + valor de l'ítem 2 de l'EuroQol 5D)

	ORa (IC95%)*	p
Euro QoL 5D Cura personal (ítem 2)	1.10 (0.80– 1.51)	0.577

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatía carotídia i nefropatia; IC, interval de confiança

Figura 39 Corba ROC del model de regressió EuroQol 5D Cura personal

ROC = 0.79 (0.73 – 0.84)



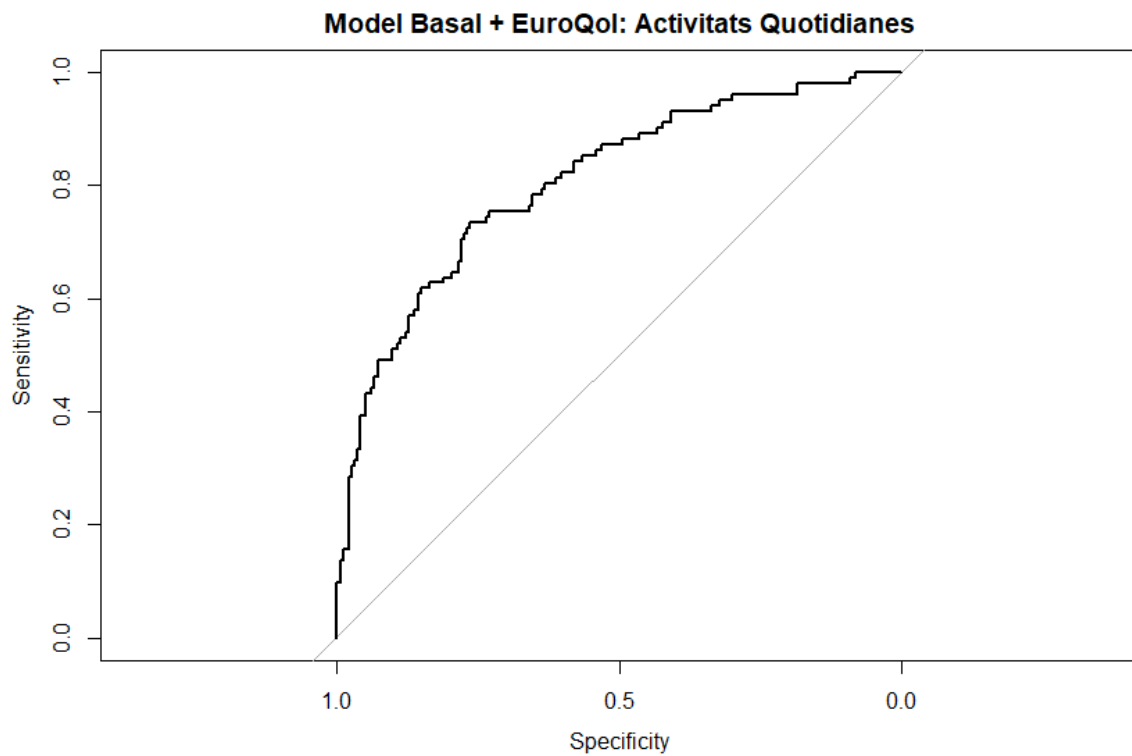
Taula 44 Model de regressió logística EuroQol Activitats quotidianes (Model basal + valor de l'ítem 3 de l'EuroQol 5D)

	ORa (IC95%)*	p
Euro QoL 5D Activitats quotidianes (ítem 3)	1.63 (1.24– 2.15)	<0.001

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatía carotídia i nefropatia; IC, interval de confiança

Figura 40 Corba ROC del model EuroQol 5D Activitats quotidianes

ROC = 0.80 (0.75 – 0.86)



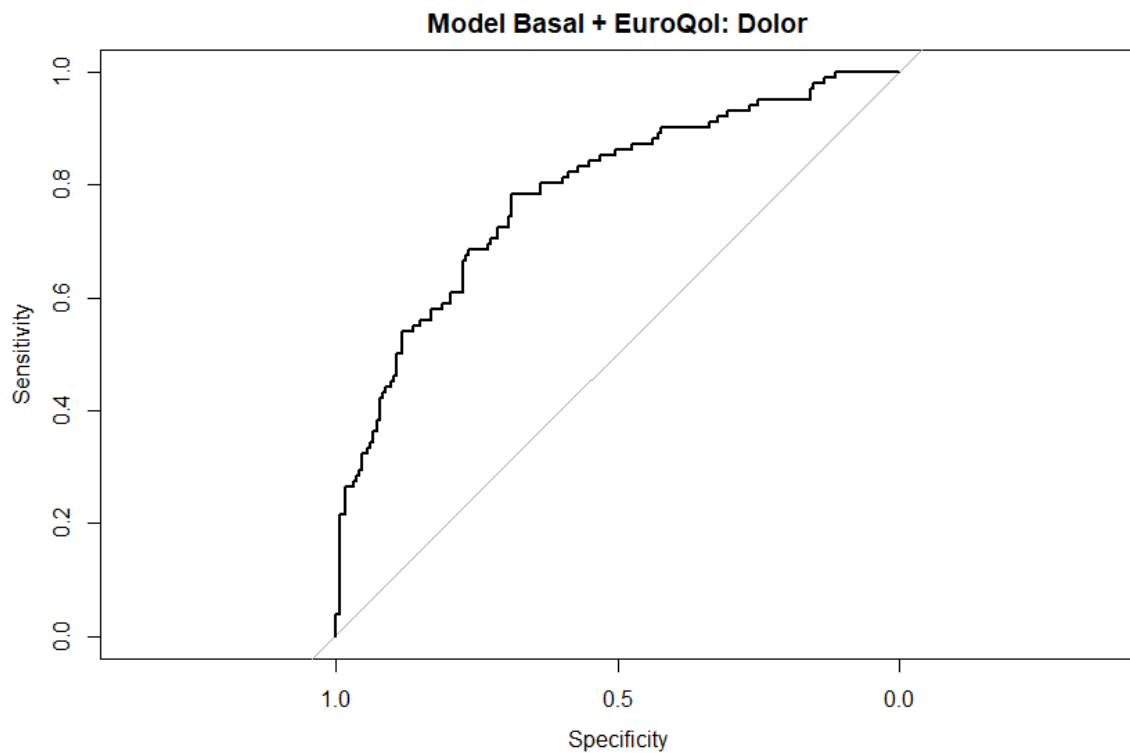
Taula 45 Model de regressió logística EuroQol 5D Dolor (Model basal + valor de l'ítem 4 de l'EuroQol 5D)

	ORa (IC95%)*	p
Euro QoL 5D Dolor (ítem 4)	1.19 (0.92– 1.53)	0.186

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatía carotídia i nefropatia; IC, interval de confiança

Figura 41 Corba ROC del model EuroQol 5D Dolor

ROC = 0.79 (0.73 – 0.84)



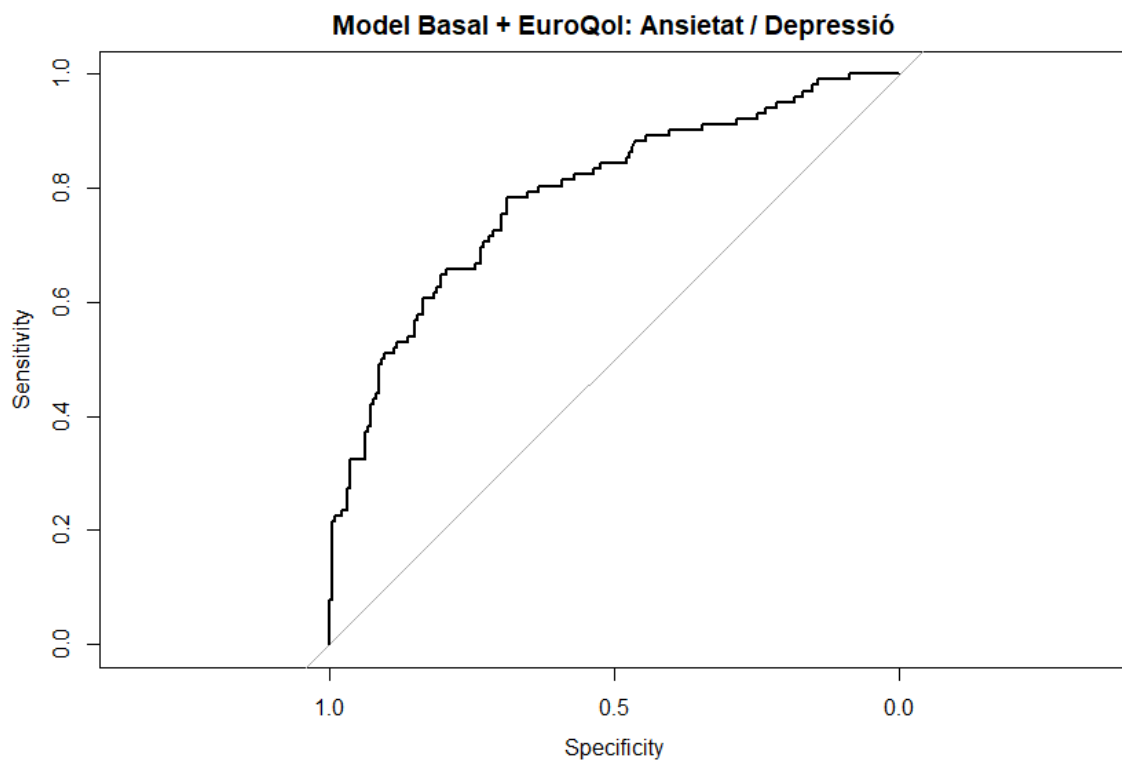
Taula 46 Model de regressió logística EuroQol 5D Ansietat i depressió (Model basal + valor de l'ítem de l'EuroQol 5D)

	ORa (IC95%)*	p
Euro QoL 5D Ansietat i depressió (ítem 5)	1.25 (0.95– 1.70)	0.114

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatía carotídia i nefropatia; IC, interval de confiança

Figura 42 Corba ROC del model de regressió EuroQol Ansietat i depressió)

ROC = 0.79 (0.73 – 0.84)



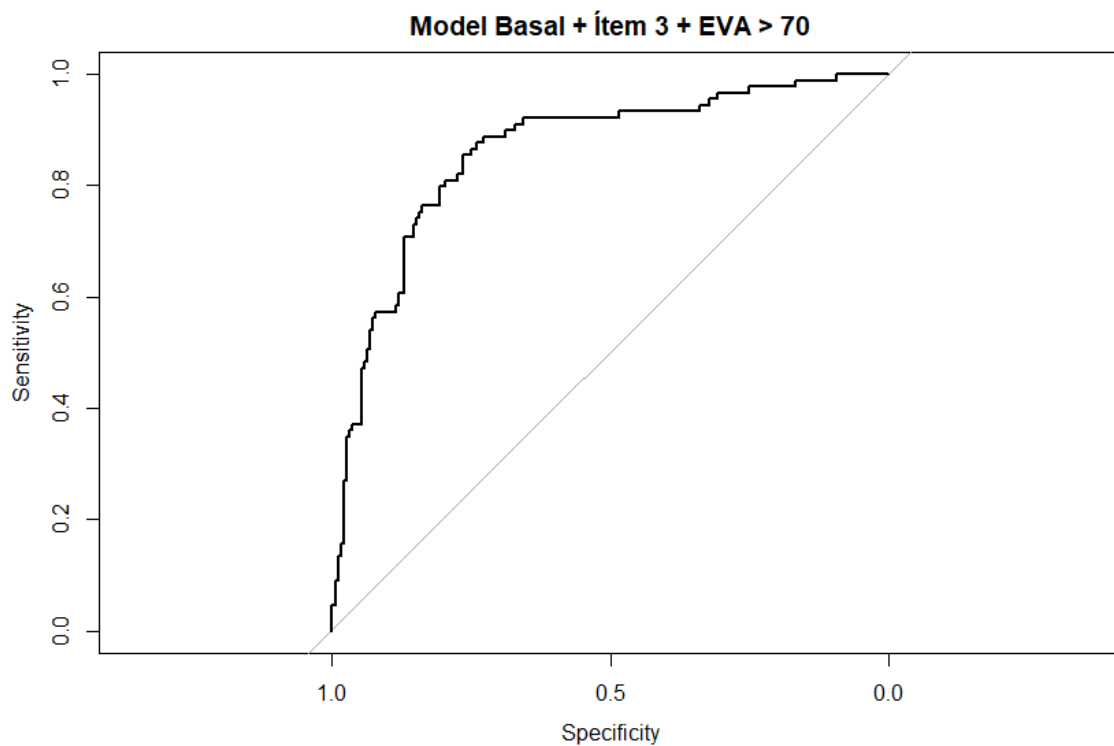
Taula 47 Model de regressió logística EuroQol 5D Activitats quotidianes + EVA >70 (Model basal + valor de l'ítem 3 de l'Euro Qol 5D + valor d'EVA de l'EuroQol > 70)

	ORa (IC95%)*	p
Euro QoL 5D Activitats quotidianes (Ítem 3)	2.10 (1.50– 3.01)	<0.001
Euro Qol 5D EVA >70	0.40 (0.17 – 0.82)	0.014

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatia carotídia i nefropatia (IRC); IC, interval de confiança

Figura 43 Corba ROC del model de regressió EuroQol 5D Activitats quotidianes + EVA >70

ROC = 0.86 (0.81 – 0.91)



Taula 48 Correlació entre els valors dels ítems i l'EVA de l'EuroQol 5D

	Cura Personal	Activitats Quotidiana	Dolor	Ansietat i Depressió	Puntuació EVA
Mobilitat	r=0,627 p<0,001	r=0,747 p<0,001	r=0,54 p<0,001	r=0,426 p<0,001	r=-0,532 p<0,001
Cura personal		r=0,73 p<0,001	r=0,387 p<0,001	r=0,442 p<0,001	r=-0,432 p<0,001
Activitats quotidianes			r=0,448 p<0,001	r=0,464 p<0,001	r=-0,486 p<0,001
Dolor				r=0,343 p<0,001	r=-0,53 p<0,001
Ansietat i Depressió					r=-0,413 p<0,001

Taula 49 Model de regressió logística del qüestionari SF-12 (model basal + valor dels ítems del SF-12 + valors dels components sumaris físic i mental)

Ítems SF-12*	ORa (IC95%)**	P	ROC
GH1	3.32 (2.10 – 5.28)	<0.001	0.71 (0.64 – 0.77)
PF02	0.28 (0.18 – 0.44)	<0.001	0.71 (0.64 – 0.77)
PF04	0.24 (0.15 – 0.39)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.78)
RP2	0.14 (0.07 – 0.29)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.77)
RP3	0.08 (0.03 – 0.18)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.78)
RE2	0.25 (0.12 – 0.51)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.78)
RE3	0.21 (0.10 – 0.46)	<0.001	0.72 (0.65 – 0.78)
BP2	1.74 (1.30 – 2.23)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.77)
MH3	1.89 (1.50 – 2.38)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.77)
VT2	1.92 (1.50 – 2.41)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.77)
MH4	0.69 (0.55 – 0.86)	0.001	0.71 (0.65 – 0.77)
SF2	0.42 (0.31 – 0.57)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.77)
Sumari físic (PCS SF-12)	0.89 (0.86 – 0.93)	<0.001	0.71 (0.64 – 0.77)
Sumari mental (MCS SF-12)	0.90 (0.87 – 0.94)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.78)

* veure llegenda ítems SF-12 en taula 33

** odds ratio ajustada (ORa) per edat, nivells d'hemoglobina, tabaquisme, hipercolesterolèmia, xifres de Colesterol-HDL baixes, AVC, arteriopatia carotídia i nefropatia (IRC).

IC, interval de confiança

Taula 50 Model de regressió logística del qüestionari SF-12 (Model basal + valor de PCS SF-12 + valor de MCS SF-12 + valor de l'ítem BP2)

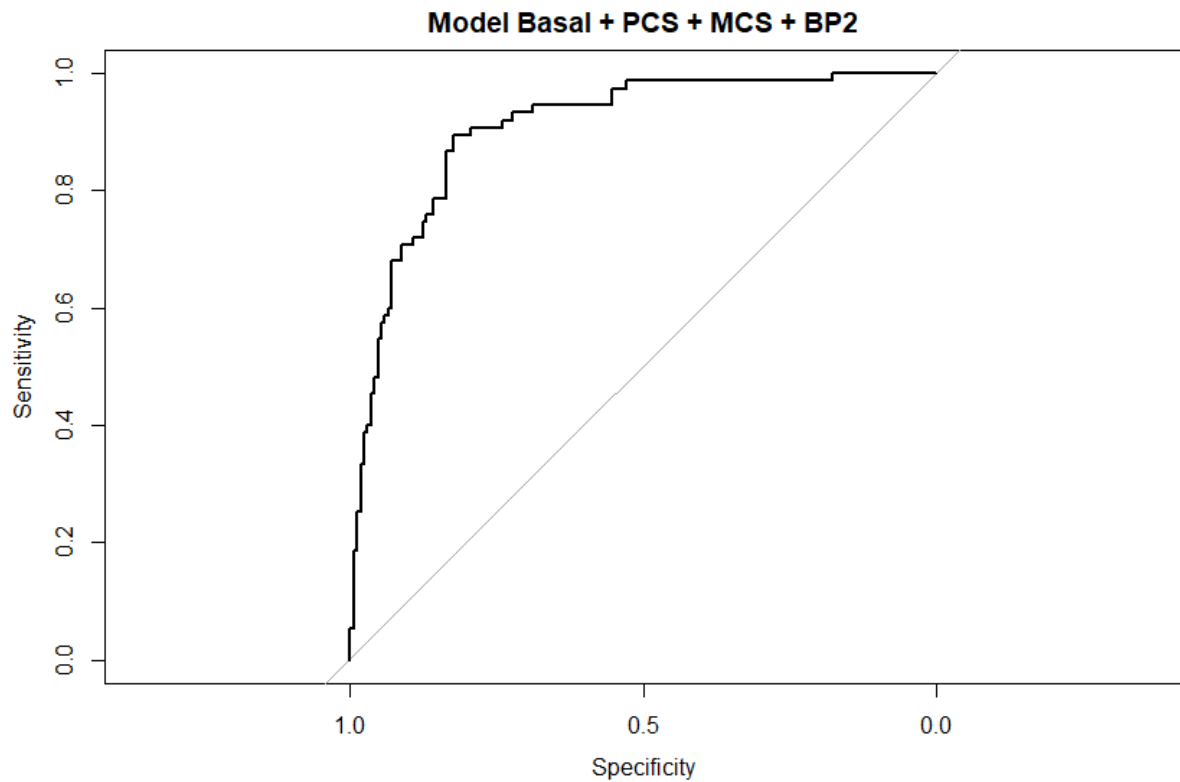
	OR (IC95%)*	p
Sumari físic (PCS SF-12)	0.88 (0.83 – 0.92)	<0.001
Sumari mental (MCS SF-12)	0.80 (0.74 – 0.88)	<0.001
BP2 (Dolor) **	0.42 (0.24 – 0.76)	0.004

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatia carotídia i nefropatia (IRC); IC, interval de confiança

** veure llegenda BP2 en taula 33

Figura 44 Corba ROC del model de regressió sumar físic + sumari mental + ítem BP2 del qüestionari SF-12

ROC = 0.91 (0.88 – 0.95)



Taula 51 Model de regressió logística del qüestionari SF-12 (model basal + valors de les 8 dimensions del SF-12)

Dimensió	ORa (IC95%)*	P	ROC
Funció Física	0.90 (0.88 – 0.93)	<0.001	0.87 (0.83 – 0.92)
Rol Físic	0.76 (0.69 – 0.83)	<0.001	0.86 (0.82 – 0.91)
Dolor Corporal	0.95 (0.92 – 0.97)	<0.001	0.83 (0.77 – 0.87)
Salut General	0.89 (0.86 – 0.93)	<0.001	0.86 (0.82 – 0.91)
Vitalitat	0.94 (0.92 – 0.97)	<0.001	0.85 (0.80 – 0.91)
Funció Social	0.91 (0.88 – 0.94)	<0.001	0.85 (0.80 – 0.90)
Rol Emocional	0.86 (0.80 – 0.93)	<0.001	0.82 (0.76 – 0.87)
Salut Mental	0.93 (0.91 – 0.96)	<0.001	0.854 (0.78 – 0.89)
Sumari Físic	0.89 (0.86 – 0.93)	<0.001	0.71 (0.64 – 0.77)
Sumari Mental	0.90 (0.87 – 0.94)	<0.001	0.71 (0.65 – 0.78)

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatia carotídia i nefropatia (IRC); IC, interval de confiança

Figura 45 Corba ROC i Model de regressió logística del qüestionari SF-12 (model basal + valors domini funció física + valors domini rol físic + valors domini funció social)

Variable	ORa (IC95%)*	P	ROC: 0,90 (0,86 – 0,90)
Funció Física	0.94 (0.90 – 0.98)	0.002	
Rol Físic	0.89 (0.79 – 1.00)	0.052	
Funció Social	0.95 (0.91 – 0.98)	0.005	

* odds ratio ajustada (ORa) per edat, hemoglobina, tabaquisme, dislipèmia, xifres d'HDL alterades, AVC, arteriopatia carotídia i nefropatia (IRC); IC, interval de confiança

Taula 52 Recompte de genotipus i freqüències al·lèliques dels snp dels pacients participants (casos + controls) en el subestudi genètic

snp	al·lel p	al.lel_q	homozigot_p	heterozigot	homozigot_q	missing	N	P (freqüència)	q (MAF)
rs1042636	A	G	147	13	0	0	160	0,96	0,04
rs10455872	A	G	134	25	1	0	160	0,92	0,08
rs1073810	C	T	127	32	1	0	160	0,89	0,11
rs13290979	A	G	67	80	13	0	160	0,67	0,33
rs13415097	T	C	107	51	2	0	160	0,83	0,17
rs1544410	C	T	51	86	23	0	160	0,59	0,41
rs17659543	C	T	107	52	0	1	159	0,84	0,16
rs1800795	G	C	71	66	23	0	160	0,65	0,35
rs1800872	G	T	79	64	17	0	160	0,69	0,31
rs1801726	C	G	150	10	0	0	160	0,97	0,03
rs61751489	C	T	157	3	0	0	160	0,99	0,01
rs61751543	C	T	152	8	0	0	160	0,98	0,03
rs6254	C	T	70	71	19	0	160	0,66	0,34
rs6725189	G	T	88	64	8	0	160	0,75	0,25

MAF, *minor allele frequency*

Taula 53 Recompte de genotipus i freqüències al·lèliques dels snp dels casos (subestudi genètic)

snp	Casos (N=76)				
	homozigot_p (n)	heterozigot (n)	homozigot_q (n)	p (freqüència)	q (MAF)
rs1042636	71	5	0	0,97	0,03
rs10455872	59	16	1	0,88	0,12
rs13290979	28	41	7	0,64	0,36
rs13415097	47	28	1	0,80	0,20
rs1544410	22	43	11	0,57	0,43
rs17659543	47	28	0	0,81	0,19
rs1800795	35	31	10	0,66	0,34
rs1800872	39	32	5	0,72	0,28
rs1801726	69	7	0	0,95	0,05
rs61751489	74	2	0	0,99	0,01
rs61751543	74	2	0	0,99	0,01
rs6254	37	28	11	0,67	0,33
rs6725189	42	30	4	0,75	0,25

MAF, *minor allele frequency*

Taula 54 Recompte de genotipus i freqüències al·lèliques dels snp dels controls (subestudi genètic)

snp	Controls (n=84)				
	homozigot_p (n)	heterozigot (n)	homozigot_q (n)	p (freqüència)	q (MAF)
rs1042636	76	8	0	0,95	0,05
rs10455872	75	9	0	0,95	0,05
rs13290979	39	39	6	0,70	0,30
rs13415097	60	23	1	0,85	0,15
rs1544410	29	43	12	0,60	0,40
rs17659543	60	24	0	0,86	0,14
rs1800795	36	35	13	0,64	0,36
rs1800872	40	32	12	0,67	0,33
rs1801726	81	3	0	0,98	0,02
rs61751489	83	1	0	0,99	0,01
rs61751543	78	6	0	0,96	0,04
rs6254	33	43	8	0,65	0,35
rs6725189	46	34	4	0,75	0,25

MAF, *minor allele frequency*

Taula 55 Freqüències al·lèliques dels snp de la base de dades 1000G de la població total europea (EUR) i del subgrup de població de la península ibèrica (IBS) i control de qualitat del genotipatge del subestudi genètic

SNP	Base de dades 1000G				Control de qualitat de l'estudi		
	p_EUR	q_EUR	p_IBS	q_IBS	Equilibri de H-W (Controls)	Call Rate	MAF
rs1042636	0,93	0,07	0,96	0,04	1,0000	100	0,04
rs10455872	0,93	0,07	0,91	0,09	1,0000	100	0,08
rs13290979	0,65	0,35	0,69	0,31	0,4500	100	0,33
rs13415097	0,84	0,16	0,83	0,17	0,6800	100	0,17
rs1544410	0,60	0,40	0,56	0,44	0,6500	100	0,41
rs17659543	0,84	0,16	0,84	0,16	0,2000	99,4	0,16
rs1800795	0,58	0,42	0,65	0,35	0,3500	100	0,35
rs1800872	0,76	0,24	0,74	0,26	0,2200	100	0,31
rs1801726	0,96	0,04	0,98	0,02	1,0000	100	0,03
rs61751489	0,98	0,02	0,97	0,03	0,5700	100	0,01
rs61751543	0,99	0,01	0,99	0,01	1,0000	100	0,03
rs6254	0,64	0,36	0,64	0,36	1,0000	100	0,34
rs6725189	0,76	0,24	0,71	0,29	0,3400	100	0,25

MAF, *minor allele frequency*

Taula 56 Resultats de l'associació de cadascun dels snp amb l'estenosi aòrtica greu (models dominant, additiu i recessiu) en el subestudi genètic

snp	Probabilitat d'associació del SNP (p-valor)			OR model dominant			OR model additiu		
	model dominant	model additiu	model recessiu	ORa	Límit inferior	Límit superior	ORa	Límit inferior	Límit superior
rs1042636	0,4983	0,4983		0,67	0,21	2,14	0,67	0,21	2,14
rs10455872	0,0503	0,0414	0,9906	2,40	1,00	5,77	2,42	1,04	5,65
rs13290979	0,2205	0,2377	0,6332	1,49	0,79	2,80	0,55	0,26	1,18
rs13415097	0,1994	0,2222	0,9431	1,54	0,80	2,99	1,35	0,82	2,24
rs1544410	0,4502	0,5798	0,9730	1,29	0,66	2,53	1,48	0,79	2,75
rs17659543	0,2408	0,2408		1,49	0,77	2,90	1,14	0,71	1,83
rs1800795	0,6846	0,6216	0,6767	0,88	0,47	1,64	1,49	0,77	2,90
rs1800872	0,6407	0,2842	0,1228	0,86	0,46	1,60	0,89	0,58	1,39
rs1801726	0,1555	0,1555		2,74	0,68	10,99	0,77	0,49	1,24
rs61751489	0,5131	0,5131		2,24	0,20	25,24	2,74	0,68	10,99
rs61751543	0,2089	0,2089		0,35	0,07	1,80	2,24	0,20	25,24
rs6254	0,2322	0,6775	0,3369	0,68	0,36	1,28	0,35	0,07	1,80
rs6725189	0,9493	1,0000	0,8844	0,98	0,53	1,83	0,91	0,57	1,44

OR, odds ratio; ORa, odds ratio ajustada

Taula 57 Resultats de regressió logística múltiple per al snp rs10455872, ajustant per la hipertensió, l'obesitat i el tractament amb Sintrom (variables seleccionades en stepwise previ)

	model dominant						model additiu				
	b	prob	ORa	low	up		b	Prob	ORa	low	up
rs10455872	0.49	0.0431	2.65	1.03	6.79		0.97	0.0397	2.64	1.05	6.64
Hipertensió	1.47	0.0024	4.36	1.68	11.29		1.47	0.0026	4.33	1.67	11.22
Obesitat	0.92	0.0178	2.52	1.17	5.40		0.91	0.0197	2.48	1.16	5.33
Sintrom	2.04	0.0003	7.71	2.57	23.07		2.05	0.0003	7.73	2.58	23.14

OR, odds ratio; ORa, odds ratio ajustada

Annex

Fulls d'informació pel participant en l'estudi i de Consentiment Informat

Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i
impacte sobre la qualitat de vida

Versió en Català

Data: dd/mm/aaaa

Full d'Informació pel Participant

Aquest document té com objecte convidar-lo a participar voluntàriament i lliurement en un estudi clínic. Per això sol·licitem la seva autorització escrita per l'ús de dades demogràfiques, clíniques i de qualitat de vida associada a la salut, amb la finalitat de ser utilitzades en un estudi clínic observacional de caracterització de la malaltia valvular cardíaca anomenada estenosi valvular aòrtica i d'anàlisi dels resultats del seu tractament.

És molt important que llegeixi detingudament aquest Full d'Informació pel Participant i el Full de Consentiment Informat, compregui tot el seu contingut i l'objecte del mateix i que faci totes les preguntes que cregui oportunes. La nostra intenció és que rebi tota informació necessària per poder decidir si vol o no participar-hi. Si llegint aquest fulls li sorgeix algun dubte, nosaltres li aclarirem.

Per al seu coneixement li comuniquem que la iniciativa de dur a terme aquest estudi sorgeix d'alguns membres de la Unitat Docent de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida adscrita a la Facultat de Medicina de la Universitat de Lleida, i que es portarà a terme sense rebre cap compensació econòmica.

Ha de saber que se li lliurarà còpia del Full d'Informació pel Participant perquè el conservi.

Per què es realitza aquest estudi i en què consisteix?

Aquest estudi observacional que es realitzarà a les comarques de Lleida pretén incloure 100 pacients amb estenosi valvular aòrtica greu quirúrgica i 300 individus sense aquesta malaltia cardíaca. I ha estat aprovat pel Comitè d'Ètic d'Investigació Clínica, i es realitzarà seguint les directius de les Lleis d'Investigació Clínica i Biomèdica.

Existeixen alguns estudis previs sobre l'associació dels diferents factors de risc cardiovascular amb l'estenosi valvular aòrtica i altres que comparen la qualitat de vida associada a la salut d'un grup de pacients amb estenosi valvular aòrtica greu amb la població general del seu país. Malgrat això existeixen dubtes sobre la possible associació d'aquests factors de risc cardiovascular amb l'estenosi valvular aòrtica greu i l'impacte d'aquesta malaltia sobre la qualitat de vida associada a la salut, en pacients majors de 65 anys de les comarques de Lleida.

L'Estudi consisteix en recollir i analitzar informació clínica i en administrar dues enquestes sobre qualitat de vida associada a la salut, a individus majors de 65 anys de les comarques de Lleida que donin el seu consentiment informat a participar en aquest; d'una banda a 100 pacients amb estenosi valvular aòrtica greu quirúrgica i d'altra a 300 individus sense aquesta malaltia. També es farà un seguiment clínic als dotze mesos de la inclusió en l'estudi per tal de recollir informació sobre la situació clínica i la qualitat de vida associada a la salut dels participants.

Quines característiques han de reunir els individus per poder participar en l'estudi?

En general, els pacients han de tenir més de 65 anys, ser residents habituals de les comarques de Lleida, no presentar cap malaltia neuro-degenerativa que interfereixi l'entrevista clínica i han de explicitar el seu consentiment informat a participar en l'estudi.

Els pacients amb estenosi valvular aòrtica que participin a l'estudi hauran d'haver estat estudiats mitjançant ecocardiografia i el seu cas haurà estat considerat formalment que té indicació de tractament quirúrgic en la sessió medico-quirúrgica multidisciplinària que es realitza periòdicament al Servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida; tot seguint les recomanacions de les guies clíniques nacionals i internacionals.

Els individus sense el diagnòstic d'estenosi valvular aòrtica coneguda que participin en l'estudi no hauran de presentar en el moment d'inclusió de l'estudi, simptomatologia d'estenosi valvular aòrtica avançada, es a dir ni dolor toràcic o angina, ni ofec o dispnea, ni pèrdua de coneixement o síncope.

Quins són els objectius de l'estudi?

Els objectius de l'estudi són analitzar la l'associació dels diferents factors de risc cardiovasculars amb l'estenosi aòrtica greu quirúrgica, l'impacte d'aquesta patologia sobre la qualitat de vida associada a la salut i el resultat del seu tractament, en pacients majors de 65 anys de les comarques de Lleida.

Per participar en aquest l'estudi, a vostè no se'l sotmetrà a cap prova diagnòstica especial, ni a cap tractament mèdic o quirúrgic que no estigui recomanat per les autoritats mèdiques i sanitàries, nacionals o internacionals.

A banda de les visites que puguin establir els seus metges tractants, per portar a terme l'estudi es necessari que vostè respongui en diverses ocasions a les preguntes de dos breus qüestionaris sobre qualitat de vida associada a la salut; una vegada a l'inici de l'estudi i del tractament (si s'escau) i un altra vegada als 12 mesos de la seva inclusió en l'estudi.

La realització d'altres proves diagnòstiques i els canvis del seu tractament habitual els decidiran els seus metges tractants en funció del que considerin més oportú per vostè, i en cap cas la decisió de realitzar-los estaran influïda per la seva participació en l'estudi.

Quins són els beneficis i riscos de participar en l'estudi?

Aquest estudi no comporta cap benefici específic ni cap perjudici per a vostè donat que es limita a recollir i analitzar dades clíniques i de qualitat de vida associada a la salut i la seva evolució en 12 mesos. De totes maneres la seva participació en aquest contribuirà a una

millora en el coneixements clínics que tenim sobre l'estenosi valvular aòrtica quirúrgica que afecta als pacients majors de 65 anys de les comarques de Lleida.

Què passa si un participant decideix abandonar l'estudi?

Qualsevol participant en aquest estudi pot voluntàriament i lliurement abandonar-lo en el moment que ho desitgi. En aquest cas les dades obtingudes fins al moment seguiran estant disponibles per a la investigació.

Val a dir, que encara que vostè abandoni l'estudi seguirà, per suposat, rebent la millor atenció sanitària possible per part dels seus metges tractants.

Confidencialitat i protecció de les dades de caràcter personal de l'estudi

D'acord amb l'establert per la Llei en la "Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica" l'informem que per a la realització de l'estudi enregistrarem en un fitxer informatitzat només les dades personals, demogràfiques i clíniques, necessàries i relacionades amb l'estudi, garantint estrictament la seva confidencialitat. Podran tenir accés a les dades de l'estudi, codificades per mantenir l'anonimat, l'investigador principal, els investigadors/metges col·laboradors designats per l'investigador principal, i eventualment un representant de les Autoritats Sanitàries i/o del Comitè Ètic d'Investigació Clínica degudament identificat. Tanmateix ha de saber que té la disponibilitat d'exercir drets d'accés, rectificació, cancel·lació i oposició dirigint-se per escrit a l'investigador responsable del fitxer de dades a les següents adreces:

Juan Manuel Gracia Baena

Professor associat de Cirurgia (Cirurgia Cardíaca)
Unitat Docent de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida
Departament de Cirurgia. Facultat de Medicina
Universitat de Lleida
C/Montserrat Roig, 2. 25008. Lleida

O correu electrònic: jmgracia@cirurgia.udl.cat

En cap cas, tret de requeriment legal, es farà pública la seva identitat ni el seu nom apareixerà en els informes de l'estudi. A més, els resultats de l'esmentat estudi seran comunicats a la comunitat acadèmica i científica a través de la defensa d'una tesi doctoral, comunicacions a congressos i publicacions nacionals i/o internacionals; de forma que la seva identitat personal no es faci pública.

Amb qui poden contactar els participants davant de qualsevol dubte o problema que sorgeixi durant l'estudi?

En cas de qualsevol eventualitat o necessitat d'informació addicional durant la duració de l'estudi, vostè podrà contactar amb l'investigador principal, Dr. Juan Manuel Gracia Baena a través del telèfon número 932746160 o del correu electrònic: jmgracia@cirurgia.udl.

Full de Consentiment Informat

Títol de l'estudi:

Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida

Jo, _____

(nom i cognoms)

He llegit el Full d'Informació pel Participant que se m'ha lliurat.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi i he rebut resposta satisfactòria a les meves preguntes.

He parlat amb _____

(nom de l'investigador/metge col·laborador)

Comprendc que la meva participació és voluntària.

Entenc que pugui retirar-me de l'estudi:

- Quan desitgi
- Sense haver de donar cap explicació
- Sense que això repercuteixi en el meu eventual tractament mèdic

De conformitat amb el que estableix la Llei a la "Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004)", declaro haver estat informat: De l'existència d'un fitxer o tractaments de dades de caràcter personal, de la finalitat de la seva recollida i dels destinataris de la informació, de la identitat i adreça del responsable del fitxer de dades. De la disponibilitat d'exercir drets d'accés, rectificació, cancel·lació i oposició dirigint-se per escrit al titular del fitxer de dades.

I consisteix que les dades clíniques referents a l'estudi siguin emmagatzemades en un fitxer automatitzat, la informació del qual podrà ésser utilitzada exclusivament per finalitats acadèmiques i científiques.

Dono lliurement la meva conformitat per a participar en l'estudi.

Signatura del participant: Signatura del investigador/metge col·laborador

Data: __/__/201__

Data: __/__/201__



Qüestionari de Salut

Versió en català per Catalunya

(Catalan version for Catalonia)

Per cada enunciat, marqui UNA casella, la que descrigui millor la seva salut AVUI.

MOBILITAT

- No tinc problemes per caminar
- Tinc problemes lleus per caminar
- Tinc problemes moderats per caminar
- Tinc problemes greus per caminar
- No puc caminar

CURA PERSONAL

- No tinc problemes per rentar-me ni vestir-me
- Tinc problemes lleus per rentar-me o vestir-me
- Tinc problemes moderats per rentar-me o vestir-me
- Tinc problemes greus per rentar-me o vestir-me
- No puc rentar-me o vestir-me

ACTIVITATS QUOTIDIANES (ex., treballar, estudiar, fer les feines de la llar, activitats familiars o realitzades durant el temps de lleure)

- No tinc problemes per fer les meves activitats quotidianes
- Tinc problemes lleus per fer les meves activitats quotidianes
- Tinc problemes moderats per fer les meves activitats quotidianes
- Tinc problemes greus per fer les meves activitats quotidianes
- No puc fer les meves activitats quotidianes

DOLOR/MALESTAR

- No tinc dolor ni malestar
- Tinc dolor o malestar lleu
- Tinc dolor o malestar moderat
- Tinc dolor o malestar intens
- Tinc dolor o malestar extrem

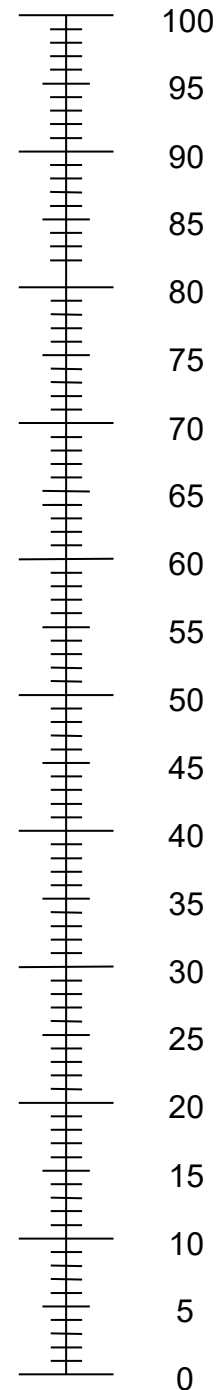
ANSIETAT/DEPRESSIÓ

- No estic ansiós ni deprimit
- Estic lleument ansiós o deprimit
- Estic moderadament ansiós o deprimit
- Estic molt ansiós o deprimit
- Estic extremadament ansiós o deprimit

- Ens agradaria saber com és de bona o dolenta la seva salut AVUI
- L'escala està numerada del 0 al 100
- 100 representa la millor salut que vostè pugui imaginar.
0 representa la pitjor salut que vostè pugui imaginar
- Marqui amb una X a l'escala per indicar quin és el seu estat de salut AVUI
- Ara, a la casella següent, escrigui el número que ha marcat a l'escala.

LA SEVA SALUT AVUI =

La millor salut
que vostè pugui
imaginar



La pitjor salut que
vostè pugui
imaginar

QUESTIONARI SF-12 SOBRE L'ESTAT DE SALUT

INSTRUCCIONS: Les preguntes següents es refereixen al que penseu sobre la vostra salut. Les respostes ens permetran saber com us trobeu i fins a quin punt sou capaç de fer les vostres activitats habituals.

Si us plau, contesteu cada pregunta marcant una casella.

Si no esteu segur de com respondre una pregunta, si us plau, contesteu el que us sembli més cert.

1. En general, diríeu que la vostra salut és:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excel·lent	Molt bona	Bona	Regular	Dolenta

Les preguntes següents es refereixen a activitats o coses que podríeu fer un dia normal. La vostra salut actual, us limita per fer aquestes activitats o coses? Si és així, fins a quin punt? Us limita per...

	1 Sí, em limita molt	2 Sí, em limita una mica	3 No, no em limita gens
2. Fer esforços moderats , com ara moure una taula, passar l'aspiradora, jugar a bitlles o caminar més d'una hora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pujar uns quants pisos per l'escala?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durant les darreres 4 setmanes, heu tingut algun dels problemes següents a la feina o en les activitats quotidianes, a causa de la vostra salut física?

	1 Sí	2 No
4. Heu fet menys del que haguéssiu volgut fer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Heu hagut de deixar de fer algunes tasques de la feina o de les activitats quotidianes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durant les darreres 4 setmanes, heu tingut algun dels problemes següents a la feina o en les activitats quotidianes, a causa d'algun problema emocional (com ara estar trist, deprimert o nerviós)?

- | | 1
Sí | 2
No |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 6. Heu fet menys del que haguéssiu volgut fer, per algun problema emocional ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. No heu fet la feina o les activitats quotidianes tan curosament com acostumàveu per algun problema emocional | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Durant <u>les darreres 4 setmanes</u> , fins a quin punt <u>el dolor</u> us ha dificultat la feina habitual (inclosa la feina fora de casa i les tasques domèstiques)? | | |

- | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gens | Una mica | Regular | Bastant | Molt |

Les preguntes següents es refereixen a com us heu sentit i com us han anat les coses durant les darreres 4 setmanes. En cada pregunta, respongueu el que s'assembla més a com us heu sentit. Durant les darreres 4 setmanes...

- | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Sempre | Gairebé | Moltes vegades | Algunes vegades | Només una vegada | Mai |
| 9. Quant temps es va sentir calmat i tranquil | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Quant de temps heu tingut molta energia? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Quant de temps us heu Sentit desanimat i trist? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Durant les darreres 4 setmanes, amb quina freqüència la vostra salut física o els vostres problemes emocionals us han dificultat les activitats socials (com ara visitar els amics o familiars)?

- | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sempre | Gairebé sempre | Algunes vegades | Només una vegada | Mai |

Fulls d'Informació pel participant en el subestudi genètic

i de

Consentiment Informat

Subestudi:

Polimorfismes genètics i estenosi aòrtica quirúrgica

Estudi:

Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida

Versió en Català

Data: dd/mm/aaaa

Full d'Informació pel Participant

Vostè ha estat convidat a participar en l'estudi clínic "Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida", i ha donat el seu consentiment voluntàriament i lliurement. Per això sol·licitem la seva autorització escrita per participar en el subestudi "Polimorfismes genètics i estenosi aòrtica quirúrgica" amb la finalitat de complementar l'estudi clínic observacional de caracterització de la malaltia valvular cardíaca en el que actualment vostè participa.

És molt important que llegeixi detingudament aquest Full d'Informació pel Participant en el subestudi i el Full de Consentiment Informat, compregui tot el seu contingut i l'objecte del mateix i que faci totes les preguntes que cregui oportunes. La nostra intenció és que rebi tota informació necessària per poder decidir si vol o no participar-hi. Si llegint aquest fulls li sorgeix algun dubte, nosaltres li aclarirem.

Per al seu coneixement li comuniquem que aquest subestudi genètic es portarà a terme sense que vostè rebi cap compensació econòmica.

Ha de saber que se li lliurarà còpia del Full d'Informació pel Participant en el subestudi perquè el conservi conjuntament amb el full d'informació pel Participant en l'estudi que ja li hem lliurat.

Per què es realitza aquest subestudi genètic i en què consisteix?

Aquest subestudi genètic observacional pretén estudiar l'associació de canvis d'un únic component (*nucleòtid*) d'alguns gens amb el desenvolupament de la estenosi aòrtica greu (a aquests canvis se'ls anomena polimorfismes genètics d'un únic nucleòtid). I ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, i es realitzarà seguint les directius de les Lleis d'Investigació Clínica i Biomèdica.

Existeixen alguns estudis previs, amb resultats diversos, sobre l'associació de diferents polimorfismes genètics amb el procés degeneratiu que condueix a l'estenosi valvular aòrtica en distints grups poblacionals. Malgrat això existeixen dubtes sobre la existència d'una possible associació d'alguns d'aquests polimorfismes genètics amb l'estenosi valvular aòrtica greu en el grup poblacional de les comarques de Lleida.

El subestudi consisteix en recollir una petita mostra de sang, per poder fer l'extracció d'ADN que permeti l'anàlisi genètic, dels individus majors de 65 anys de les comarques de Lleida que participen en l'estudi "Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida" que donin el seu consentiment informat a participar en aquest subestudi genètic.

Quines característiques han de reunir els individus per poder participar en el subestudi genètic?

El individus per poder participar en aquest subestudi genètic han d'haver donat el seu consentiment a participar en l'estudi "Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida"; per

tant es tracta d'individus amb més de 65 anys, residents habituals de les comarques de Lleida, sense cap malaltia neuro-degenerativa que interfereixi l'entrevista clínica, que han de explicitat el seu consentiment informat a participar en l'estudi sobre l'estenosi aòrtica quirúrgica i en el seu subestudi genètic.

Quins són els objectius del subestudi genètic?

L'objectiu de l'estudi és analitzar la l'associació de diferents polimorfismes genètics d'alguns gens amb l'estenosi aòrtica greu quirúrgica, en individus majors de 65 anys de les comarques de Lleida.

Per participar en aquest subestudi, a vostè se'l sotmetrà a l'extracció d'una petita mostra de sang, però no a cap prova diagnòstica especial, ni a cap tractament mèdic o quirúrgic que no estigui recomanat per les autoritats mèdiques i sanitàries, nacionals o internacionals.

A banda de les visites que puguin establir els seus metges tractants, per portar a terme el subestudi genètic es necessari que vostè acudeixi, prèvia concertació d'una cita amb vostè, a l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. En aquest hospital serà visitat per una infermera que li farà l'extracció sanguínia necessària pel subestudi genètic. La mostra sanguínia, codificada per mantenir l'anonimat, serà emmagatzemada al Biobanc de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), situat dins de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, i després s'enviarà al laboratori on serà processada per extreure'n l'ADN i realitzar l'estudi genètic de polimorfismes (Servizo de Xenotipado de la Universidade de Santiago de Compostela). Posteriorment es

destruirà completament la mostra i no s'utilitzarà per investigacions posteriors. Tot aquest procediment relacionat amb la mostra sanguínia es realitzarà segons la legislació vigent (Llei 14/2007 d'investigació biomèdica i llei orgànica 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal).

La realització d'altres proves diagnòstiques i els canvis del seu tractament habitual els decidiran els seus metges tractants en funció del que considerin més oportú per vostè, i en cap cas la decisió de realitzar-los estaran influïda per la seva participació en l'estudi i el subestudi genètic.

Quins són els beneficis i riscos de participar en el subestudi genètic?

Aquest subestudi genètic no comporta cap benefici específic o perjudici per a vostè donat que es limita a recollir una petita mostra de sang per poder extreure l'ADN i analitzar els diferents polimorfismes d'alguns gens que estan relacionats amb el desenvolupament de l'estenosi aòrtica. L'extracció de la mostra de sang només comporta les molèsties derivades d'una simple punxada a l'avantbraç i de vegades, molt rarament, li pot produir un petit hematoma o lleu inflamació que desapareix en pocs dies.

De totes maneres la seva participació en aquest subestudi contribuirà a una millora en el coneixements genètics que tenim sobre l'estenosi valvular aòrtica quirúrgica que afecta als pacients majors de 65 anys de les comarques de Lleida.

Què passa si un participant decideix abandonar el subestudi genètic?

Qualsevol participant en aquest estudi pot voluntàriament i lliurement abandonar-lo en el moment que ho desitgi. En aquest cas les dades obtingudes fins al moment seguiran estant disponibles per a la investigació.

Val a dir, que encara que vostè abandoni l'estudi seguirà, per suposat, rebent la millor atenció sanitària possible per part dels seus metges tractants.

Confidencialitat i protecció de les dades de caràcter personal del subestudi genètic

D'acord amb l'establert per la Llei en la "Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica" l'informem que per a la realització del subestudi genètic enregistrarem en un fitxer informatitzat només les dades genètiques obtingudes necessàries i relacionades amb l'estudi, garantint estrictament la seva confidencialitat. Podran tenir accés a les dades de l'estudi, codificades per mantenir l'anonimat, l'investigador principal, els investigadors/metges col·laboradors designats per l'investigador principal, i eventualment un representant de les Autoritats Sanitàries i/o del Comitè Ètic d'Investigació Clínica degudament identificat. Tanmateix ha de saber que té la disponibilitat d'exercir drets d'accés, rectificació, cancel·lació i oposició dirigint-se per escrit a l'investigador responsable del fitxer de dades a les següents adreces:

Juan Manuel Gracia Baena

Professor associat de Cirurgia (Cirurgia Cardíaca)
Unitat Docent de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida
Departament de Cirurgia. Facultat de Medicina
Universitat de Lleida
C/Montserrat Roig, 2. 25008. Lleida

O correu electrònic: jmgracia@cirurgia.udl.cat

En cap cas, tret de requeriment legal, es farà pública la seva identitat ni el seu nom apareixerà en els informes de l'estudi. A més, els resultats d'aquest subestudi seran comunicats a la comunitat acadèmica i científica a través de la defensa d'una tesi doctoral, comunicacions a congressos i publicacions nacionals i/o internacionals; de forma que la seva identitat personal no es faci pública.

Amb qui poden contactar els participants davant de qualsevol dubte o problema que sorgeixi durant el subestudi genètic?

En cas de qualsevol eventualitat o necessitat d'informació addicional durant la duració de l'estudi i el seu subestudi genètic, vostè podrà contactar amb l'investigador principal, Dr. Juan Manuel Gracia Baena a través del telèfon número 932746160 o del correu electrònic: jmgracia@cirurgia.udl.

Full de Consentiment Informat

Títol del subestudi:

Polimorfismes genètics i estenosi aòrtica quirúrgica

Títol de l'estudi:

Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida

Jo, _____

(nom i cognoms)

He llegit el Full d'Informació pel Participant que se m'ha lliurat i he rebut suficient informació sobre el subestudi genètic. He pogut fer preguntes sobre aquest subestudi i he rebut resposta satisfactòria a les meves preguntes.

He parlat amb _____

(nom de l'investigador/metge col·laborador)

Comprenc que la meva participació és voluntària i entenc que pugui retirar-me del subestudi quan desitgi, sense haver de donar cap explicació i sense que això repercuteixi en el meu eventual tractament mèdic.

Conec que la mostra sanguínia que se m'extraurà, codificada per mantenir l'anonimat, serà emmagatzemada en el Biobanc de l'IRBLleida, situat dins de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova, i que després s'enviarà al Servizo de Xenotipado de la Universidade de Santiago de Compostela on es processarà, se n'extraurà l'ADN i es realitzarà l'anàlisi de polimorfismes genètics. Posteriorment es destruirà completament la mostra i no s'utilitzarà per investigacions posteriors. Tot aquest procediment relacionat amb la mostra sanguínia es realitzarà segons la legislació vigent (Llei 14/2007 d'investigació biomèdica i llei orgànica 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal).

De conformitat amb el que estableix la Llei a la "Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004)", declaro haver estat informat: De l'existència d'un fitxer o tractaments de dades de caràcter personal, de la finalitat de la seva recollida i dels destinataris de la informació, de la identitat i adreça del responsable del fitxer de dades. De la disponibilitat d'exercir drets d'accés, rectificació, cancel·lació i oposició dirigint-se per escrit al titular del fitxer de dades.

I consisteixo que les dades genètiques referents a aquest subestudi siguin emmagatzemades en un fitxer automatitzat, la informació del qual podrà ésser utilitzada exclusivament per finalitats acadèmiques i científiques.

Dono lliurement la meva conformitat per a participar en aquest subestudi genètic.

Signatura del participant:

Signatura del investigador/metge col·laborador:

Data: __/__/201__

Data: __/__/201__

Hojas de Información para el Participante en el estudio y de Consentimiento Informado

Estenosis aórtica quirúrgica: Factores de riesgo, resultado del tratamiento
e impacto sobre la calidad de vida

Versión en Castellano

Fecha: dd/mm/aaaa

Hoja de Información para el Participante

Este documento tiene como objeto invitarlo a participar libre y voluntariamente en un estudio clínico. Por eso solicitamos su autorización escrita para el uso de datos demográficos, clínicos y de calidad de vida asociada a la salud, con la finalidad de ser utilizadas en un estudio clínico observacional de caracterización de la enfermedad valvular cardíaca denominada estenosis valvular aórtica y de análisis de los resultados de su tratamiento.

Es muy importante que lea detenidamente esta Hoja de Información para el Participante y la Hoja de Consentimiento Informado, comprenda todo el contenido y el objeto de las mismas, y que haga todas las preguntas que crea oportunas. Nuestra intención es que reciba toda la información necesaria para poder decidir si quiere o no participar. Si mientras lee estas hojas le surge alguna duda, nosotros se la aclararemos.

Para su conocimiento le comunicamos que la iniciativa de llevar a cabo este estudio surge de algunos miembros de la Unitat Docent de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida adscrita a la Facultad de Medicina de la Universitat de Lleida, y que se llevará a cabo sin recibir ninguna compensación económica.

Ha de saber que se le dará una copia de la Hoja de Información para el Participante a fin de que la conserve.

¿Por qué se realiza este estudio y en qué consiste?

Este estudio observacional que se realizará en las comarcas de Lleida pretende incluir 100 pacientes con estenosis valvular aórtica grave quirúrgica y 300 individuos sin esta enfermedad

cardíaca. Ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, y se realizará siguiendo las directrices de las Leyes sobre Investigación Clínica y Biomédica.

Existen algunos estudios previos sobre la asociación de los diferentes factores de riesgo cardiovascular con la estenosis valvular aórtica y otros que comparan la calidad de vida asociada a la salud de un grupo de pacientes con estenosis valvular aórtica grave con la población general del su país. A pesar de todo esto, existen dudas sobre la posible asociación de estos factores de riesgo cardiovascular con la estenosis valvular aórtica grave quirúrgica y el impacto de esta enfermedad sobre la calidad de vida asociada a la salud, en pacientes mayores de 65 años de las comarcas de Lleida.

El estudio consiste en recoger y analizar información clínica y en realizar dos encuestas sobre calidad de vida asociada a la salud, a individuos mayores de 65 años de las comarcas de Lleida que den su consentimiento informado a participar en este; por un lado a 100 pacientes con estenosis valvular aórtica grave quirúrgica y por otra a 300 individuos sin esta enfermedad. También se hará un seguimiento clínico a los doce meses de la inclusión en el estudio para recoger información sobre la situación clínica y la calidad de vida asociada a la salud de los participantes.

¿Qué características han de reunir los individuos para poder participar en el estudio?

En general, los pacientes han de tener más de 65 años, ser residentes habituales de las comarcas de Lleida, no presentar ninguna enfermedad neurodegenerativa que interfiera en la entrevista clínica y han de explicitar su consentimiento informado a participar en el estudio.

Los pacientes con estenosis valvular aórtica que participen en el estudio habrán sido estudiados mediante ecocardiografía y en su caso habrán sido considerados formalmente con

indicación de tratamiento quirúrgico en la sesión médico-quirúrgica multidisciplinaria que se realiza periódicamente en el Servicio de Cardiología de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida; siguiendo en todo momento las recomendaciones de las guías clínicas nacionales y internacionales.

Los individuos sin el diagnóstico de estenosis valvular aórtica conocida que participen en el estudio no podrán presentar en el momento de inclusión en el estudio, sintomatología de estenosis valvular aórtica avanzada, es decir ni dolor torácico o angina, ni ahogo o disnea, ni pérdida de conocimiento o síncope.

¿Cuáles son los objetivos del estudio?

Los objetivos del estudio son analizar la asociación de los diferentes factores de riesgo cardiovascular con la estenosis aórtica grave quirúrgica, el impacto de esta patología sobre la calidad de vida asociada a la salud y el resultado de su tratamiento, en pacientes mayores de 65 años de las comarcas de Lleida.

Para participar en este estudio, a usted no se le someterá a ninguna prueba diagnóstica especial, ni a ningún tratamiento médico o quirúrgico que no esté recomendado por las autoridades médicas y sanitarias, nacionales o internacionales.

Además de las visitas que puedan establecer sus médicos tratantes, para llevar a cabo el estudio es necesario que usted responda en diversas ocasiones a las preguntas de dos breves cuestionarios sobre calidad de vida asociada a la salud; una vez al inicio del estudio y del tratamiento (en caso de ser necesario) y otra vez a los 12 meses de su inclusión en el estudio.

La realización de otras pruebas diagnósticas y los cambios de su tratamiento habitual los decidirán sus médicos tratantes en función de lo que consideren más oportuno para usted, y en ningún caso la decisión de realizarlos estará influida por la su participación en el estudio.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos de participar en el estudio?

Este estudio no comporta ningún beneficio específico ni perjuicio para usted dado que se limita a recoger y analizar datos clínicos y de calidad de vida asociada a la salud y su evolución en 12 meses. De todas formas su participación en éste contribuirá a una mejora en los conocimientos clínicos que tenemos acerca de la estenosis valvular aórtica que afecta a los pacientes mayores de 65 años de las comarcas de Lleida.

¿Qué pasa si un participante decide abandonar el estudio?

Cualquier participante en este estudio puede libre y voluntariamente abandonarlo en el momento en el que quiera. En ese caso los datos obtenidos hasta al momento seguirán estando disponibles para la investigación.

Aunque usted abandone el estudio seguirá recibiendo, por supuesto, la mejor atención sanitaria posible por parte de sus médicos tratantes.

Confidencialidad y protección de los datos de carácter personal del estudio

De acuerdo a lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y en la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica le informamos que para la realización del estudio registraremos en un fichero informatizado sólo los datos personales, demográficos y clínicos, necesarios y relacionados con el estudio, garantizando estrictamente su confidencialidad. Podrán tener acceso a los datos del estudio, codificadas para mantener el anonimato, el investigador principal, los investigadores/médicos colaboradores designados por el investigador principal, y eventualmente un representante de

las Autoridades Sanitarias y/o del Comité Ético de Investigación Clínica debidamente identificado. A su vez, ha de saber que tiene a su disponibilidad ejercer derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose por escrito al investigador responsable del fichero de datos en las siguientes direcciones:

Juan Manuel Gracia Baena

Profesor asociado de Cirugía (Cirugía Cardíaca)

Unitat Docent de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina

Universitat de Lleida

C/Montserrat Roig, 2. 25008. Lleida

O correo electrónico: jmgracia@cirurgia.udl.cat

En ningún caso, salvo requerimiento legal, se hará pública su identidad ni su nombre aparecerá en los informes del estudio. Además, los resultados del citado estudio serán comunicados a la comunidad académica y científica a través de la defensa de una tesis doctoral, comunicaciones en congresos y publicaciones nacionales y/o internacionales, de forma que su identidad personal no se haga pública.

¿Con quién pueden contactar los participantes ante cualquier duda o problema que pueda surgir durante el estudio?

En caso de cualquier eventualidad o necesidad de información adicional durante la duración del estudio, usted podrá contactar con el investigador principal, Dr. Juan Manuel Gracia Baena a través del teléfono número 932746160 o del correo electrónico: jmgracia@cirurgia.udl.

Hoja de Consentimiento Informado

Título del estudio:

Estenosis aórtica quirúrgica: Factores de riesgo, resultado del tratamiento e impacto sobre la calidad de vida

Yo, _____

(nombre y apellidos)

He leído la Hoja de Información para el Participante que se me ha dado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas.

He hablado con _____

(Nombre del investigador/médico colaborador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

- En el momento que quiera
- Sin tener de dar ninguna explicación
- Sin que esto repercuta en mi eventual tratamiento médico

De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004), declaro haber sido informado: De la existencia de un fichero o tratamientos de datos de carácter personal, de la finalidad de su recogida y de los destinatarios de la información, de la identidad y dirección del responsable del fichero de datos. De la disponibilidad de ejercer derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose por escrito al titular del fichero de datos.

Y consiento que los clínicos referentes al estudio sean almacenados en un fichero automatizado, la información del cual podrá ser utilizada exclusivamente para finalidades académicas y científicas.

Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante:

Firma del investigador/médico colaborador:

Fecha: __/__/201__

Fecha: __/__/201__



Cuestionario de Salud

Versión en español para España

(Spanish version for Spain)

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describe su salud HOY.

MOVILIDAD

- No tengo problemas para caminar
- Tengo problemas leves para caminar
- Tengo problemas moderados para caminar
- Tengo problemas graves para caminar
- No puedo caminar

AUTO-CUIDADO

- No tengo problemas para lavarme o vestirme
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme
- Tengo problemas graves para lavarme o vestirme
- No puedo lavarme o vestirme

ACTIVIDADES COTIDIANAS (Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas
- No puedo realizar mis actividades cotidianas

DOLOR / MALESTAR

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo dolor o malestar leve
- Tengo dolor o malestar moderado
- Tengo dolor o malestar fuerte
- Tengo dolor o malestar extremo

ANSIEDAD / DEPRESIÓN

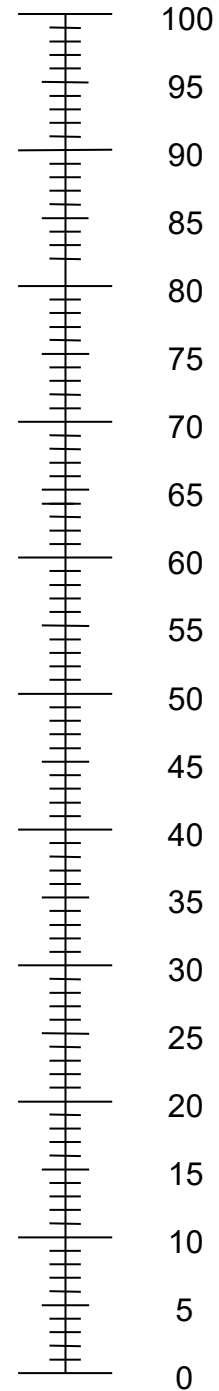
- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy levemente ansioso o deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido
- Estoy extremadamente ansioso o deprimido

Spain (Spanish) v.2 © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar.
- 0 representa la peor salud que usted se pueda ima
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD HOY =

La mejor salud que usted se pueda imaginar



La peor salud que usted se pueda imaginar

CUESTIONARIO “SF-12” SOBRE EL ESTADO DE SALUD
--

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	1 Sí, me limita mucho	2 Sí, Me limita un poco	3 No, no me limita nada
2. Esfuerzos moderados , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Subir varios pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	1 SÍ	2 NO
4. ¿ Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- | | 1
SÍ | 2
NO | | | |
|--|---------------------------------------|--|--|---|--|
| 6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |
| 7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |
| 8. Durante <u>las 4 últimas semanas</u> , ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)? | 1
<input type="checkbox"/>
Nada | 2
<input type="checkbox"/>
Un poco | 3
<input type="checkbox"/>
Regular | 4
<input type="checkbox"/>
Bastante | 5
<input type="checkbox"/>
Mucho |

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

- | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Siempre | Casi siempre | Muchas veces | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
| 9. se sintió calmado y tranquilo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. tuvo mucha energía? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. se sintió desanimado y triste? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |

Hojas de información para el Participante en el subestudio genético

y de

Consentimiento Informado

Subestudio:

Polimorfismos genéticos y estenosis aórtica quirúrgica

Del estudio:

Estenosis aórtica quirúrgica: Factores de riesgo, resultado del tratamiento e impacto sobre la calidad de vida

Versión en Castellano

Fecha: dd/mm/aaaa

Hojas de información para el Participante

Usted ha sido invitado a participar en el estudio clínico “Estenosis aórtica quirúrgica: Factores de riesgo, resultado del tratamiento e impacto sobre la calidad de vida”, y ha dado su consentimiento voluntaria y libremente. Por eso solicitamos su autorización escrita para participar en el subestudio “Polimorfismos genéticos y estenosis aórtica quirúrgica” con la finalidad de complementar el estudio clínico observacional de caracterización de la enfermedad valvular en el que actualmente usted participa.

Es muy importante que lea detenidamente estas Hojas de información para el Participante en el subestudio y la Hoja de Consentimiento Informado, comprenda todo su contenido y el objeto del mismo y que haga todas las preguntas que crea oportunas. Nuestra intención es que reciba toda la información necesaria para poder decidir si quiere o no participar. Si mientras lee estas hojas le surge alguna duda, nosotros se la aclararemos.

Para su conocimiento le comunicamos que este subestudio genético se llevará a cabo sin que usted reciba ninguna compensación económica.

Ha de saber que se le entregará una copia de las Hojas de información para el Participante en el subestudio a fin de que las pueda conservar junto a las Hojas de Información para el Participante en el estudio, que previamente ya le hemos entregado.

¿Por qué se realiza este subestudio genético y en qué consiste?

Este subestudio genético observacional pretende estudiar la asociación de cambios de un único componente (*nucleótido*) de algunos genes con el desarrollo de estenosis aórtica grave (a estos cambios se les denomina polimorfismos genéticos de un único nucleótido). Y ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, y se realizará siguiendo las directrices de las Leyes de Investigación Clínica y Biomédica.

Existen algunos estudios previos, con resultados dispares, sobre la asociación de diferentes polimorfismos genéticos de un único nucleótido con el proceso degenerativo que conduce a la estenosis valvular aórtica en distintos grupos poblacionales. A pesar de ello existen dudas sobre la existencia de una posible asociación de algunos de estos polimorfismos genéticos con la estenosis valvular aórtica grave en el grupo poblacional de les comarques de Lleida.

El subestudio consiste en recoger una pequeña muestra de sangre, para poder realizar la extracción de ADN que permita el análisis genético, de los individuos mayores de 65 años de las comarcas de Lleida que participen en el estudio “Estenosis aórtica quirúrgica: Factores de riesgo, resultado del tratamiento e impacto sobre la calidad de vida”, y que den su consentimiento informado para participar en este subestudio genético.

¿Qué características han de reunir los individuos para poder participar en el subestudio genético?

Los individuos para poder participar en este subestudio genético han de haber dado su consentimiento para participar en el estudio “Estenosis aórtica

quirúrgica: Factores de riesgo, resultado del tratamiento e impacto sobre la calidad de vida”; por lo tanto se trata de individuos con más de 65 años, residentes habituales en las comarcas de Lleida, sin ninguna enfermedad neurodegenerativa que interfiera en la entrevista clínica, que hayan de explicitado su consentimiento informado para participar en el estudio sobre la estenosis aórtica quirúrgica y en su subestudio genético.

¿Cuáles son los objetivos del subestudio genético?

El objetivo del subestudi es analizar la asociación de diferentes polimorfismos genéticos de algunos genes con la estenosis aórtica grave quirúrgica, en individuos mayores de 65 años de las comarcas de Lleida.

Para participar en este subestudio, a usted se le someterá a la extracción de una pequeña muestra de sangre, pero a ninguna otra prueba diagnóstica especial, ni a ningún tratamiento médico o quirúrgico que no esté recomendado por las autoridades médicas y sanitarias, nacionales o internacionales.

A demás de a les visites que puedan establecer sus médicos tratantes, para llevar a cabo el subestudio genético es necesario que usted acuda, previa cita concertada con usted, al Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. En este hospital será visitado por una enfermera que le realizará la extracción sanguínea necesaria para el subestudi genético. La muestra sanguínea, codificada para mantener el anonimato, será almacenada en el Biobanco del Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), situado en el interior del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, y después se enviará al laboratorio donde ésta será procesada para extraerle el ADN y realizar el estudio genético

de polimorfismos (Servizo de Xenotipado de la Universidade de Santiago de Compostela). Posteriormente se destruirá completamente la muestra y no se utilizará para investigaciones posteriores. Todo este procedimiento relacionado con la muestra sanguínea se realizará según la legislación vigente (Ley 14/2007 de investigación biomédica y ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal).

La realización de otras pruebas diagnósticas y los cambios de su tratamiento habitual los decidirán sus médicos tratantes en función de lo que ellos consideren más oportuno para usted, y en ningún caso la decisión de realizarlos estará influida por su participación en el subestudio genético.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos de participar en el subestudio genético?

Este subestudio genético no comporta ningún beneficio específico o perjuicio para usted dado que se limita a recoger una pequeña muestra de sangre para poder extraer el ADN y analizar los diferentes polimorfismos de algunos genes que están relacionados con el desarrollo de la estenosis aórtica. La extracción de la muestra de sangre se comporta las molestias derivadas de un simple pinchazo en el antebrazo y a veces, muy raramente, le puede producir un pequeño hematoma o leve inflamación que desaparece en pocos días.

De totes formas su participación en este subestudio contribuirá a una mejora en el nivel de conocimientos genéticos que tenemos sobre la estenosis valvular aórtica quirúrgica que afecta a los pacientes mayores de 65 años de las comarcas de Lleida.

¿Qué sucede si un participante decide abandonar el subestudio?

Cualquier participante de este subestudio puede voluntaria y libremente abandonarlo en el momento que lo desee. En este caso los datos obtenidos hasta el momento seguirán estando disponibles para la investigación.

Cabe decir, que aunque usted abandone el subestudio seguirá, por supuesto, recibiendo la mejor atención sanitaria posible por parte de sus médicos tratantes.

Confidencialidad y protección de los datos de carácter personal del subestudio genético

De acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, le informamos que para la realización del subestudio genético registraremos en un fichero informatizado sólo los datos genéticos obtenidos que sean necesarios y estén relacionados con el subestudio, garantizando estrictamente su confidencialidad. Podrán tener acceso a los datos del subestudio, codificados para mantener el anonimato, el investigador principal, los investigadores/médicos colaboradores designados por el investigador principal, y eventualmente por un representante de las Autoridades Sanitarias y/o del Comité Ético de Investigación Clínica debidamente identificado. También debe saber que tiene la disponibilidad de ejercer derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose

por escrito al investigador responsable del fichero de datos a las siguientes direcciones:

Juan Manuel Gracia Baena

Professor associat de Cirurgia (Cirurgia Cardíaca)
Unitat Docent de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida
Departament de Cirurgia. Facultat de Medicina
Universitat de Lleida
C/Montserrat Roig, 2. 25008. Lleida

O correo electrónico: jmgracia@cirurgia.udl.cat

En ningún caso, salvo requerimiento legal, se hará pública su identidad ni su nombre aparecerá en los informes del subestudio. A demás, los resultados de este subestudio serán comunicados a la comunidad académica y científica a través de la defensa de una tesis doctoral, comunicaciones a congresos y publicaciones nacionales i/o internacionales; de forma que su identidad personal no se haga pública.

¿Con quién pueden contactar los participantes ante cualquier duda o problema que surja durante el subestudio?

En caso de cualquier eventualidad o necesidad de información adicional durante la duración del estudio y del subestudio genético, usted podrá contactar con el investigador principal, Dr. Juan Manuel Gracia Baena a través del teléfono número 932746160 o del correo electrónico: jmgracia@cirurgia.udl

Hoja de Consentimiento Informado

Título del subestudio:

Polimorfismos genéticos y estenosis aórtica quirúrgica

Título del subestudio:

Estenosis aórtica quirúrgica: Factores de riesgo, resultado del tratamiento e impacto sobre la calidad de vida

Yo, _____

(nombre y apellidos)

He leído la Hoja de Información para el Participante que me ha sido entregada i he recibido suficiente información sobre el subestudio genético. He podido hacer preguntas sobre este subestudi y he recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas.

He hablado con _____

(nombre del investigador/médico colaborador)

Comprendo que mi participación es voluntaria y entiendo puedo retirarme del subestudio cuando lo desee, sin tener que dar ninguna explicación y sin que esto repercuta en mi eventual tratamiento médico.

Tengo conocimiento de que la muestra sanguínea que se me extraerá, codificada para mantener el anonimato, será almacenada en el Biobanco de l'IRBLleida, situado en el Hospital Universitari Arnau de Vilanova, y que después se enviará al Servizo de Xenotipado de la Universidade de Santiago de Compostela donde se procesará, se le extraerá el ADN y se realizará el análisis de polimorfismos genéticos. Posteriormente se destruirá completamente la muestra y no se utilizará para investigaciones posteriores. Todo este procedimiento relacionado con la muestra sanguínea se realizará según la legislación vigente (Ley 14/2007 de investigación biomédica y ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal).

De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004), declaro haber sido informado: De la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la su recogida y de los destinatarios de la información, de la identidad y dirección del responsable del fichero de datos. Y de la disponibilidad de ejercer derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose por escrito al titular del fichero de datos.

I consiento que los datos genéticos referentes a este subestudio sean almacenados en un fichero automatizado, la información del cual podrá ser utilizada exclusivamente para finalidades académicas y científicas.

Otorgo libremente mi conformidad para participar en este subestudio genético.

Firma del participante: Firma del investigador/médico colaborador:

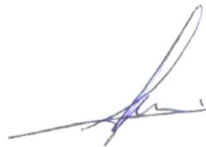
Fecha: __/__/201__

Fecha: __/__/201__

El Dr. Fernando Worner Díz, Cap del Servei de Cardiologia de l'Hospital
Universitari Arnau de Vilanova de Lleida,

CERTIFICA

- Que accepta i promou en el Servei de Cardiologia la recerca clínica derivada de l'estudi amb títol "Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida"; de la que en Juan Manuel Gracia Baena, com a Cirurgià Cardíac coordinador de la Cirurgia Cardíaca a les comarques de Lleida, n'és l'investigador principal.
- Que el Servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida col·labora activament amb l'esmentat estudi i què existeixen en el mateix tots els recursos materials i humans per dur-lo a terme.
- Que en Juan Manuel Gracia Baena, amb la suficiència investigadora acreditada, pot ser avalat per la seva capacitat en la realització de l'estudi.



Dr. Fernando Worner Díz
Cap del Servei de Cardiologia
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida

En Lleida, a 3 de Febrer de 2014,



Universitat de Lleida
Departament de Cirurgia

Av. de Rovira Roure, 80
E 25198 LLEIDA (Catalunya)
Tel. +34 973 70 22 02
Fax +34 973 70 24 35
secretaria@cirurgia.udl.cat
<http://www.udl.cat>

El Dr. Joan Viñas i Salas, Cap del Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Lleida,

CERTIFICA:

Que en **Juan Manuel Gracia Baena**, professor associat del Departament de Cirurgia de la Universitat de Lleida i cirurgià cardíac coordinador de la cirurgia cardíaca a les comarques de Lleida, és l'investigador principal del projecte d'investigació "**Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida**"; en el que el Departament de Cirurgia hi col·labora i realitza la direcció científica del estudi, el qual reuneix tots els requisits per a la seva realització.

Així mateix, en Juan Manuel Gracia Baena té acreditada la suficiència investigadora i per tant, disposa de la capacitat per a la realització de l'estudi.

I, perquè consti, signo aquest certificat.

Lleida, 3 de febrer de 2014



Rambla Ferran, 44
25007 Lleida
Telèfon 973 72 82 55

La Direcció d'Atenció Primària de Lleida, en la persona del seu director, el Dr. Eugeni Paredes Costa, i l'Àrea de Gestió Clínica d'Atenció Primària de Lleida, amb el seu cap d'Àrea, el Dr. Sergi Gòdia López, certifiquen:

- Que la Direcció d'Atenció Primària de Lleida accepta i promou la recerca clínica derivada de l'estudi amb títol "Estenosi Aòrtica Quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida"; de la que el Dr. Juan Manuel Gracia Baena, n'és l'investigador principal.
- Que l'Àrea de Gestió Clínica col·labora activament amb l'esmentat estudi coordinant la col·laboració dels coordinadors i dels metges de Família dels diferents CAP d'on s'obtidran els controls d'aquest estudi multidisciplinari de recerca clínica.

Dr. Eugeni Paredes Costa
Director Assistencial d'Atenció Primària
Direcció d'Atenció Primària de Lleida

Dr. Sergi Gòdia López
Cap de l'Àrea de Gestió Clínica
Direcció d'Atenció Primària de Lleida

Lleida, 3 de febrer de 2014

Conformitat del Director Científic del Biobanc

Dr. Xavier Matias-Guiu, Director Científic del Biobanc IRB Lleida / Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

CERTIFICA

Que coneix la proposta per l'ús de mostres biològiques pel projecte titulat:

“Polimorfismes genètics i estenosi aòrtica quirúrgica” subestudi del projecte “Factors de risc, resultats del tractament i impacte sobre la qualitat de vida associada a la salut en l'estenosi aòrtica greu”

Que serà realitzat pel **Dr. Juan Manel Gracia Baena**

Investigador principal de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Que accepta l'ús d'aquestes mostres per aquest projecte segons la legislació vigent, la llei d'investigació biomèdica 14/2007 i el RD 1716/2011 que regula el funcionament dels Biobancs.

Lleida, a 19 de Febrer de 2014



Signatura



Ref: Projecte Estenosi aòrtica quirúrgica: factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida

En relació al projecte esmentat, jo, Dr. Xavier Matias-Guiu, com a Director de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), certifico que:

- El Dr. Pere Godoy consta com a investigador Principal del Grup d'Epidemiologia Aplicada de l'IRBLleida.
- Que l'esmentat grup col·labora activament en l'estudi i que existeixen en el mateix tots els recursos materials i humans per dur-lo a terme.

Per tot això, l'IRBLleida vol fer constar a través d'aquest certificat que dóna suport al Dr. Godoy com a supervisor de l'esmentat projecte i confirma la capacitat e idoneïtat del seu grup per tirar el projecte endavant.


Dr. Xavier Matias-Guiu
Director IRBLleida

Lleida, 7 de febrer de 2014





Centro Nacional de Genotipado

D. Ángel Carracedo Álvarez, en calidad de director do Centro Nacional de Genotipado da Universidade de Santiago de Compostela (CIF: Q-1518001-A) San Francisco s/n -15782 Santiago de Compostela.

HACE CONSTAR:

Que conoce la propuesta para el uso de muestras biológicas para el proyecto titulado: "Polimorfismes genètics i estenosi aòrtica quirúrgica" subestudio del proyecto "Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida associada a la salut en l'estenosi aòrtica greu"

Que será realizado por Juan Manuel Gracia Baena, Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario Valle Hebrón, en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida

Que las muestras biológicas serán remitidas desde el Biobanc IRBLleida del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

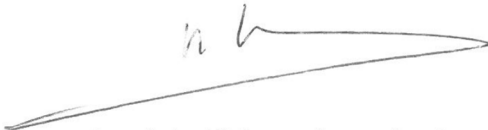
Que el estudio genético de polimorfismos y la destrucción final de las muestras biológicas se realizaran según lo establecido en la legislación vigente (ley de investigación biomédica 14/2007 Real Decreto 1716/2011)

En Santiago de Compostela, a 21 de marzo de 2014

El Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica en la reunió de 20 de desembre de 2013, acta 20/2013, va informar favorablement el projecte d'investigació titulat: "**Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida associada a la salut de l'estenosi aòrtica greu**" amb el Dr. Juan Manuel Gracia Baena com a investigador principal a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, i ha considerat que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació als objectius de l'estudi i que estan justificats els riscos i molèsties previsibles pels subjectes participants.
- La capacitat dels investigadors i els mitjans de què disposen són apropiats per a portar a terme l'estudi.
- És adequat el procediment per a obtenir el consentiment informat dels subjectes que participen a l'estudi.

Lleida, 22 de gener de 2014



Joan Antoni Schoenenberger Arnaiz
president

El Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica en la reunió de 27 de març de 2014, acta 4/2014, va informar favorablement l'esmena "**Polimorfismes genètics i estenosi aòrtica quirúrgica**" al projecte d'investigació titulat: "**Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida associada a la salut de l'estenosi aòrtica greu**" amb el Dr. Juan Manuel Gracia Baena com a investigador principal a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, i ha considerat que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació als objectius de l'estudi i que estan justificats els riscos i molèsties previsibles pels subjectes participants.
- La capacitat dels investigadors i els mitjans de què disposen són apropiats per a portar a terme l'estudi.
- Les mostres biològiques sol·licitades i les dades associats són adequades per a la consecució dels objectius de l'esmentat projecte.
- És adequat el procediment per a obtenir el consentiment informat dels subjectes que participen a l'estudi.

Lleida, 8 d'abril de 2014



Joan Antoni Schoenenberger Arnaiz
president



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 28/09/2016, ha avaluat el projecte **Estenosi aòrtica quirúrgica: Factors de risc, resultat del tractament i impacte sobre la qualitat de vida** amb el codi **P16/132** presentat per l'investigador/a **Marta Ortega Bravo**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 06/10/2016

Soli Deo gloria